FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 856

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Claude LANDRAC

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé d'Études Complémentaires de Pédiatrie et Puériculture
né le 17 Juin 1935 à Paris XIV[e]

Présentée et soutenue publiquement le *1962*

PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVEILLANCE DE LA VACCINATION PAR LE B.C.G. ET L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE :

Manifestations tuberculeuses authentiques et "fausses-infections" observées après B.C.G.

(à propos de 76 cas)

Président : M. Maurice LAMY, Professeur

CAUMARTIN-COPIES
10, rue Caumartin-Paris-9[e]

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude LANDRAC

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé d'Etudes Complémentaires de Pédiatrie et Puériculture

Présentée et soutenue publiquement le *1962*

PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVEILLANCE DE LA VACCINATION PAR LE B.C.G. ET L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE

Manifestations tuberculeuses cutanéo-ganglionnaires et "fausses-infections" observées après B.C.G.

(A propos de 74 cas)

Président : M. Maurice LAMY, Professeur

CAUMARTIN-COPIES
10, Rue Caumartin-Paris-9e

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0029

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 — N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Claude LANDRAC

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé d'Études Complémentaires de Pédiatrie et Puériculture
né le 17 Juin 1935 à Paris XIV[e]

Présentée et soutenue publiquement le *1962*

PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVEILLANCE DE LA VACCINATION PAR LE B.C.G. ET L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE :

Manifestations tuberculeuses authentiques et "fausses-infections" observées après B.C.G.

(à propos de 76 cas)

Président : M. Maurice LAMY, Professeur

CAUMARTIN-COPIES
10, rue Caumartin-Paris-9[e]

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.) CADENAT (F.), CHABROL (E CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.) LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.) RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.);TANON (L.)

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

Ier Assesseur . . . . . (Jean VERNE
2e Assesseur . . . . . (Gaston CORDIER

I. - PROFESSEURS

Iº CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY(Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales (Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales (Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales (Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales (Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales (Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile & orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales (Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Lariboisière	SEZE (S.de)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)

a) Professeurs titulaires (suite)

Cliniques Obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes).....	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	(Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIS (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H.)
	(LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.)
	(COUINAUD (C.)
	(GILLOT (C.)
	(OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr.s.ch.
	(ABELANET (R.)
	(BUSSER (F.)
	(CHOMETTE (G.)
	(GOUYOU (Ch.), m.conf.
	(NEZELOFF (Ch.)
	(ORCEL (L.)
	(PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.)
	(VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.)
	(CHRISTOL (D.)
	(LE MINOR (L.)
	(TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU Et. m.conf.
	(BOURILLON (R.)
	(CARTIER (P.)
	(DREYFUS (J.-Cl.)
	(GONNARD (P.)
	(KRUH (J.)
	(JEROME (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES (Suite)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANCON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr.s.ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES (Suite)

	MM. :
Oto-rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.)-DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) (Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	(BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHET (G.)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.) (BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.) (COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J.-P.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES (Suite)

	MM. :
Pathologie médicale (suite)	(FREZAL (J.) (FRITEL (D.) (HENNEQUET (A.) (HIMBERT (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (MOREAU (L.) (NICK (J.) (ROYER (P.) (TOURNEUR (R.) (WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	(JOSEPH (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCQ (G.) (MANDE (R.) (MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.) (LECHAT (P.)
Physiologie	(BARRES (G.) (DEJOURS (P.) (DURAND (J.) (GIRARD m.conf. (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(CHANTEUR (J.) (COUGEROT (L.) m.conf. pr.s.ch. (CREMY (F.) m.conf. (MILHAUD (G.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J. Cl.) (TUBIANA (M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.) (RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	(DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES (Suite)

	MM.
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMFLINE (A. pr.s.ch. (VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E.)) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes grands-parents défunts,

A ma grand'mère,
avec toute ma reconnaissance et mon affection.

A mes parents,
avec ma profonde gratitude pour votre dévouement constant et tout ce que je vous dois, en témoignage de ma très filiale affection.

A ma fiancée,
humble témoignage de tout mon amour.

A mes futurs beaux-parents,

A ma soeur,

A mes Parrain et Marraine et à ma famille,
très affectueusement.

A ceux qui, médecins ou non, membres de la "Caravelle Christophe Colomb" ou de la "Communauté des Jeunes de Saint-Rémy", m'ont apporté la joie de leur amitié.

A mes collègues de l'Hôpital Saint-Joseph.

-:-:-:-:-:-:-

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Maurice LAMY,
Professeur de Clinique de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital des enfants-Malades,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez fait le grand honneur et le plaisir d'accepter la présidence de cette thèse, après nous avoir accueilli plus d'une année durant comme externe dans votre service.

En cette occasion présente et pour l'enseignement que vous nous avez prodigué, veuillez trouver ici l'expression de notre très déférente gratitude et de nos sentiments de profond respect et d'estime fidèlement dévoués.

-:-:-:-:-:-:-

A Monsieur le Professeur agrégé Raymond MANDE,
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a guidé au long de cette thèse,
nous faisant bénéficier de sa profonde
expérience sur un sujet qui lui tient à coeur ;
en témoignage de notre respectueuse
reconnaissance et de toute notre gratitude
pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé.

A Monsieur le Docteur Philippe COUVE,
Médecin-Directeur du Centre de Protection Infantile
de Bullion-Longchêne,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui a permis la réalisation de ce travail
qu'il a rendue possible en mettant à notre
disposition toutes les observations de son
établissement, et agréable en nous recevant
avec beaucoup de gentillesse et de cordialité.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici
nos très vifs remerciements et nos sentiments
de très déférente sympathie.

A Madame le Docteur C. FILLASTRE,
Médecin-Chef de la Station-Pilote B.C.G.
du Centre International de l'Enfance,

avec nos remerciements pour le concours
qu'elle nous a apporté,
en hommages respectueux.

A Mademoiselle le Docteur A. ROUILLON,
Médecin-Chef de la Section de la Tuberculose
à l'Institut National d'Hygiène,

qui nous a si aimablement aidé de ses
conseils, mettant à notre disposition
une importante documentation,

en témoignage de notre reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur M.L. JAMMET,
Médecin-Assistant à l'Hôpital des Enfants-Malades,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
qui a guidé nos premiers pas en pédiatrie,
en témoignage de notre très profonde et
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur A. DUROUX,
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur,
qui nous donna notre premier enseignement
en phtisiologie,
avec nos remerciements très respectueux.

A Monsieur le Docteur J. LEMIERRE,
A.E.H.P., Médecin-Attaché à l'Hôpital Saint-Joseph,
avec qui nous avons eu le grand plaisir
de travailler comme interne,
en témoignage de notre reconnaissance.

A nos Maîtres d'externat des Hôpitaux de Paris
et leurs assistants :

Monsieur le Docteur BENOIT
et Monsieur le Docteur HERAUD,

Monsieur le Professeur MENEGAUX (in memoriam)

Monsieur le Docteur EVEN,

Monsieur le Docteur SCHWOB,

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER
et Monsieur le Professeur agrégé CROSNIER,

et d'internat (faisant fonction)à l'Hopital Saint-Joseph

Monsieur le Docteur LEJARD,

Monsieur le Docteur GENEVRIER,

avec notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

La vaccination par le B.C.G. est encore actuellement, comme elle l'a été presque depuis sa découverte, le sujet d'une violente polémique ; critiquée par certains qui la jugent dangereuse et inefficace, accumulant méfaits et incidents qui ne sont souvent que coïncidences, elle est âprement défendue par d'autres qui semblent préférer passer sous silence certaines défaillances. La confusion est semée dans le grand public, nourri par une presse fertile en renseignements "médicaux" ou prétendus tels et avide du "sensationnel" (surtout quand il s'agit de critiquer une mesure prophylactique rendue obligatoire !) ; le trouble est jeté jusque dans le corps médical, pas toujours suffisamment ni objectivement informé, parmi lequel s'affrontent adversaires et partisans de la vaccination.

- C'est en dehors de ce climat passionnel que voudrait se situer ce modeste travail : nous pensons, pour notre part, que c'est servir une méthode que l'on croit bonne et qui a fait ses preuves que d'essayer d'en relater les insuffisances et d'en cerner les limites.

- Nous avons observé, dans un établissement de cure sanatoriale de la région parisienne, pour les 15 dernières années, 76 cas de jeunes enfants, antérieurement vaccinés par le B.C.G., qui, ainsi présentés, apparaissent comme autant d'échecs de la vaccination : en fait, à côté de cas de tuberculoses authentiques (nous verrons qu'ils ne sont d'ailleurs pas tous à mettre au passif de la vaccination) figurent des interprétations erronées et des cas pour lesquels le diagnostic est resté incertain, la nature tuberculeuse ne pouvant être ni affirmée ni infirmée.

- Dans une première partie, après un bref historique de la vaccination, nous rappellerons quelques données de base, notamment sur l'allergie post-vaccinale.

- Dans une deuxième et une troisième parties, nous relaterons nos observations personnelles : d'une part les tuberculoses authentiques, de l'autre les erreurs de diagnostic et les cas douteux en faisant pour chaque cas une étude analytique, une étude d'ensemble et, à la lumière d'autres travaux, des commentaires.

- Enfin, avant de résumer nos conclusions, nous essayerons dans une quatrième partie, de juger, sur des données statistiques, de l'efficacité du B.C.G. et de la place qu'il occupe dans la lutte antituberculeuse. Nous ferons ensuite un très bref rappel technique de cette vaccination.

==========

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

Le B.C.G., ou bacille de Calmette et Guérin, fut découvert par ces deux savants français qui eurent l'idée de remplacer la primo-infection virulente due au bacille de Koch par une "primo-infection" due à un bacille atténué dont le pouvoir pathogène a disparu mais qui a gardé ses propriétés antigéniques. Il s'agit donc d'un vaccin vivant, issu de bacilles acido-alcoolo-résistants de type bovin, rendus non pathogènes à la suite de passages successifs ; toutes les souches actuellement dans le monde sont issues de la souche initiale de Calmette et Guérin.

Les premières applications à l'enfant furent faites en 1921 par WEILL-HALLE. Différentes méthodes se succédèrent :

- buccale à petites doses, initialement préconisée par Calmette, peu à peu remplacée par la voie parentérale,
- sous-cutanée, mise au point par Weill-Halle, actuellement abandonnée,
- intradermique par Wallgren,
- multiponcture par Birkhaug et Rosenthal,
- scarifications par Nègre et Brethey.

La voie buccale revient d'actualité mais à fortes doses (méthode brésilienne préconisée par Arlindo de Assis).

Au total, la vaccination par le B.C.G. a pris un essor considérable et depuis quarante ans on peut compter près de deux cents millions de vaccinations pratiquées à travers le monde.

En France, malgré les réticences, le nombre des vaccinations a beaucoup augmenté, surtout depuis 1954 et est passé, par an, de 10 à 20.000 à 500.000 environ, ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants communiqués par la section de la tuberculose de l'Institut National d'Hygiène (I.N.H.) (50), depuis cette date, trois millions de Français environ furent vaccinés :

Les nombres entre parenthèses renvoient à l'index bibliographique.

	nombre de vaccinations	nombre d'ampoules de vaccin délivrées par l'Institut Pasteur (B.C.G.S. et I.D.)
1953	22.465	140.924
1954	174.484	250.589
1955	346.587	530.307
1956	528.633	714.096
1957	500.050	644.372
1958	524.022	746.055
1959	470.537	760.317

L'Institut Pasteur de Paris a ainsi délivré :

de 1925 à 1961	2.849.946 ampoules de B.C.G. buccal
de 1940 à 1961	4.341.794 ampoules de B.C.G.S.
de 1953 à 1961	1.541.686 ampoules de B.C.G. I.D.

Cet accroissement de la vaccination en France correspond à l'entrée en vigueur de la loi du 5 Janvier 1950 (décrets d'application du 9/7/51 - 1/9/52 - 4/11/52) rendant obligatoire la vaccination pour certaines catégories de la population : sujets âgés de moins de 25 ans et présentant des réactions tuberculiniques négatives, répondant aux conditions suivantes :

1) enfants placés en maisons maternelles, crèches, pouponnières ou en nourrice,

2) enfants vivant dans un foyer où vit également un tuberculeux,

3) enfants d'âge scolaire fréquentant les établissements d'enseignement,

4) étudiants en médecine et art dentaire, élèves infirmiers, assistantes sociales et sages-femmes (catégorie élargie par une ordonnance du 27/12/1958, à tous les élèves d'établissements d'enseignement supérieur, écoles techniques supérieures et grandes écoles).

5) personnel des établissements hospitaliers,

6) personnel des administrations publiques,

7) militaires,

8) personnes des entreprises industrielles et commerciales et particulièrement celles travaillant dans un milieu insalubre ou manipulant des denrées alimentaires.

D'autre part, la vaccination par le B.C.G. est également obligatoire, contrairement à ce qu'affirment certains détracteurs du B.C.G., pour certaines catégories de la population tuberculino-négative dans les pays suivants : (figurent entre parenthèses les dates de promulgation des lois)

- (Brésil (1948) - Bulgarie (1951) - Cameroun (1959) -
- Chili - Cuba (1955) - Finlande (1950) - Japon (1949) -
- Norvège (1947) - Paraguay - Pérou (1956) - Pologne (1955)-
- République Démocratique Allemande (1948) - République
- Dominicaine (1958) - Suède (1941) - Syrie (1955) - Tchécos-
- lovaquie (1952) - Turquie - U.R.S.S. (1957) - Uruguay (1940)
- Yougoslavie (1950) ;

sans être obligatoire, elle est fortement conseillée en Autriche, Grande-Bretagne, Inde, Irlande, Nouvelle-Zélande, au Canada et au Danemark.

Enfin, en dehors de ces vaccinations à l'échelon national, de vastes campagnes ont été organisées après 1945, d'abord par "l'International Tuberculosis Campaign" (C.I.T.) groupant notamment les Croix-Rouges Danoise, Norvégienne et Suèdoise et le Fond International de Secours à l'Enfance (F.I.S.E.) puis par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.).

C'est ainsi, par exemple, qu'ont pu être menées à bien les vastes campagnes de vaccination de masse en Afrique du Nord :

Au cours de la première campagne d'avril 49 à mai 1952, (8) il y eut :

- en Algérie	2.458.289	sujets testés	et	1.007.125	vaccinés
- au Maroc	2.207.507	"	" et	1.009.589	"
- en Tunisie	601.502	"	" et	265.683	"

Une deuxième campagne fut entreprise en Algérie de juillet 1952 à mai 1956 au cours de laquelle :

1.273.626 sujets furent testés et 445.326 vaccinés.

Enfin la troisième campagne entre novembre 1959 et septembre 1961 dans le grand Alger (5-9) porta sur :

163.808 sujets testés et 59.542 vaccinés.

Ainsi depuis 1948, près de 200 millions de jeunes sujets furent vaccinés par le B.C.G. à travers le monde.

==========

NOTIONS DE BASE SUR LA SURVEILLANCE DU B.C.G. :

L'ALLERGIE POST-VACCINALE *

I - ALLERGIE et IMMUNITE

Revenons sur des notions de base concernant deux propriétés très particulières de l'infection tuberculeuse : l'immunité et l'allergie.

Le "phénomène de Koch"est à ce propos très démonstratif, objectivant la façon très différente avec laquelle un organisme déjà infecté par le B K réagit à une nouvelle injection de bacilles : chez le cobaye, alors qu'une première injection intradermique de B K provoque en une quinzaine de jours un nodule qui suppure avec adénopathie satellite et généralisation mortelle de l'infection en 8 à 10 semaines, une deuxième injection, pratiquée 4 à 6 semaines après la première, provoque une lésion très particulière caractérisée par son apparition rapide en 2 à 3 jours, son caractère nécrosant, son évolution vers la guérison spontanée sans atteinte ganglionnaire.

Tout se passe comme si la première injection avait rendu l'organisme réfractère à une nouvelle invasion de bacilles virulents : ceci témoigne donc d'une certaine immunité acquise par l'organisme. Parallèlement, l'organisme a acquis la propriété de réagir à la tuberculine, c'est l'allergie de Von Pirquet.

Allergie et immunité n'apparaissent qu'après un certain temps : pendant cette "période d'incubation" ou phase anté-allergique, les tests cutanés à la tuberculine restent négatifs et une nouvelle injection proche de la première ne donnerait pas lieu au "phénomène de Koch". Cette phase anté-allergique dure chez l'homme de 3 à 8 semaines (6 semaines en moyenne).

---

* Nous devons une grande partie de ces renseignements aux travaux très précis et complets du Professeur R. Mande à qui nous tenons à adresser ici nos plus vifs remerciements :

- R. Mande et A. Huët : Vaccination par le B.C.G. - recherches de la Station Pilote B.C.G. du Centre International de l'Enfance C.I.E. Travaux et Documents III - Paris 1952.
- R. Mande : Manuel Pratique de Vaccination par le B.C.G. C.I.E. Travaux et Documents VI - Masson et Cie - Paris 1954.

L'immunité antituberculeuse est différente de l'immunité habituelle des maladies infectieuses aigües ; cette dernière en effet s'installe après guérison de l'infection, destruction et élimination du germe causal : c'est "l'immunité de réinfection" de R. Debré et H. Bonnet (21), immunité humorale, transmissible (par voie placentaire et sérique), totale habituellement.

L'immunité antituberculeuse par contre n'existe que tant que le B K continue à vivre dans l'organisme, sorte "d'antigène vivant" déterminant à la fois la sensibilité à la tuberculine et cette "capacité de résistance aux surinfections exogènes et de limitation de la dissémination des infections endogènes" : c'est "l'immunité de surinfection" de R. Debré et H. Bonnet. On sait que la tuberculose dite tertiaire peut être dûe à une surinfection par B.K. virulents exogènes ou à un "réveil" des B.K. endogènes datant de la primo-infection.

Cette immunité de surinfection peut être obtenue de deux façons :

- soit par le B.K. virulent qui détermine la "primo-infection" avec les risques d'évolution grave qu'elle comporte,

- soit par le B.C.G., bacile vivant, non pathogène, qui possède ces propriétés antigéniques de conférer l'immunité et l'allergie.

II - CES DEUX PROPRIETES NE SONT PAS TOUJOURS SUPERPOSABLES :

elles évoluent souvent parallèlement mais peuvent exister l'une sans l'autre comme le prouvent les expériences de Nègre et Bretey.

Dès 1927, Nègre et A. Boquet avaient montré que des cobayes et des lapins, préparés par injections sous-cutanées répétées d'antigène méthylique, n'acquéraient aucune allergie à la tuberculine mais, par contre, bénéficiaient d'une résistance marquée à une infection tuberculeuse ultérieure d'épreuve.

L'immunité semble pouvoir survivre à l'allergie. Chez des sujets ne réagissant plus à la tuberculine, une "infra-allergie" peut être mise en évidence par l'épreuve aux corps bacillaires complets (c'est le B.C.G. test, pratiqué notamment par scarifications au-travers d'une goutte de suspension de bacilles tués par la chaleur, dosée à 75 mg/cm3).

- En expérimentation animale,

Nègre et Brethey (61) ont éprouvé des cobayes par 1/500 mg B K virulents, 5 mois après une vaccination sous-cutanée par 10 mg B.C.G., alors que certains animaux présentaient une I.D. 10 unités positive et d'autres une I.D. négative mais un B.C.G. test positif, ainsi qu'un lot témoin de cobayes non vaccinés - les animaux sont sacrifiés 3 mois plus tard - Les auteurs observèrent alors de très nombreux tubercules chez les témoins au niveau de la rate, du foie, des poumons alors que chez les vaccinés des 2 groupes, il ne notèrent que quelques très rares tubercules au niveau de la rate ou des poumons.

- Ceci prouve que des cobayes vaccinés par le B.C.G., par voie I.D. ou scarifications, qui ont cessé de réagir à la tuberculine mais sont restés encore sensibles aux corps bacillaires complets, conservent une résistance antituberculeuse analogue à celle des cobayes allergiques. Des expériences semblables ont montré que l'immunité conférée par le B.C.G. peut, dans certains cas, persister même après la disparition de cette infra-allergie décelée par le B.C.G. test.(62)

La dissociation entre phénomènes allergiques et immunologiques apparaît encore plus grande dans la méthode brésilienne de vaccination buccale à fortes doses : avec des doses de 600 à 1.400 mg au total, les auteurs obtiennent souvent une anergie secondaire, vraisemblablement de désensibilisation.

En dehors de ce cas très particulier (nous manquons encore de recul pour apprécier cette nouvelle méthode), l'allergie nous apparaît comme le reflet de l'immunité : le seul moyen actuel que nous possédons de surveillance de la vaccination par le B.C.G.- moyen imparfait certes - est le contrôle de l'allergie post-vaccinale ; cette question d'allergie est très importante en matière de B.C.G., Certes, nous savons que le B.C.G. a pu être employé par certains auteurs chez des sujets allergiques (89) et même dans le traitement de la tuberculose, mais ceci n'est pas notre propos. En pratique, nous restons fidèles à l'énoncé de Calmette (12) : "La vaccination n'est pas utilisable pour les sujets qui réagissent à la tuberculine". Il y a grand intérêt à connaître l'état allergique d'un sujet, de façon qualitative et aussi quantitative : ceci suppose des tests précis que nous rappelons brièvement.

III - TESTS TUBERCULINIQUES

1) La cuti-réaction habituelle de Von Pirquet, à la tuberculine brute ou vieille tuberculine, (obtenue à partir de cultures de B K), encore très employée, n'est que d'une apparente simplicité et n'est pas toujours assez fidèle. Sa lecture se fait après 48 heures. Un test positif doit obligatoirement comporter une induration. La percuti ou le Pirquet adrémaliné ne présentent guère d'avantage.

- Par contre le Moro-Patch et l'intradermo-réaction de Mantoux sont plus fidèles et permettent des résultats mesurables.

2) Le Moro-Patch ou Patch-test à la tuberculine fraîche (à base de tuberculine brute avec adjonction de tuberculine purifiée) comporte un carré de sparadrap non réactogène au centre duquel est posée une petite parcelle de pâte à la tuberculine. Appliqué sur le thorax, il est laissé en place 24 heures. La lecture se fait 3 jours après la mise en place. Une réaction positive est caractérisée par l'apparition de petites papules (3 au minimum) sur un fond plus ou moins erythémateux.

- Ce test est très fidèle chez les enfants de moins de 13 ans ; chez ceux âgés de moins de 8 ans, il peut même servir de test unique pour la sélection des sujets à vacciner.

- Le timbre à la tuberculine desséchée (bande de sparadrap comportant aux deux extrémités des lames imbibées de tuberculine desséchée encadrant une lame témoin, qu'il faut laisser en place 2 jours et lire 4 jours après la pose), est moins sensible que le Patch mais utilisable à tout âge.

3) L'intradermo-réaction de Mantoux est la méthode la plus fidèle : on utilise de la tuberculine purifiée, soit P.P.D. (purified protein derivative) soit I.P. 48, dont on injecte, de façon strictement intra-dermique, 1/10 cm3 créant une papule d'un diamètre moyen de 8 mm, sur la face antérieure de l'avant-bras.

Plusieurs dosages sont utilisés : 1, 3, 5, 10, 50 et 100 unités internationales : 1 unité correspond à 0,01 mg de vieille tuberculine ; ainsi le Mantoux à 10 unités équivaut à :

- une solution au 1/1.000 de vieille tuberculine

et à 100 unités équivaut à :

- une solution au 1/100 de vieille tuberculine.

- La lecture se fait après 3 jours : un test positif comporte un érythème et une induration indispensable et mesurable. Un test est positif si le diamètre de l'induration atteint ou dépasse :

- 6 mm pour I.D. 10 u.
- 8 mm " I.D. 50 u.
-10 mm " I.D. 100 u.

D'autre part, l'induration de Mantoux est classée suivant la netteté de ses limites, sa densité et son homogénéité en 4 types (classification de Palmer)

- I - réaction homogène et bien délimitée
- IV - induration diffuse, irrégulière, plus difficilememt mesurable

II et III sont les types intermédiaires.

Pour la sélection des sujets à vacciner on peut employer soit un double test (par exemple timbre ou I.D. 10 u. et, en cas de négativité, I D 50 u. ou mieux 100 u. - après I D 10 u. négatif) ou un test unique, notamment chez les enfants de moins de 10 ans qui sera :

- soit le Moro-Patch
- soit I D 10 u. (mais jamais I D 50 ou 100 u. sans tests préalables)

Les mêmes tests seront utilisés pour la surveillance de l'allergie post-vaccinale. Le B.C.G. test (avec du B.C.G. tué) sera réservé à ce contrôle quand les tests tuberculiniques seront négatifs.

Nous voudrions insister sur l'importance de ces données pratiques quantitatives, qui peuvent paraître fastidieuses, mais qui sont beaucoup plus précieuses pour le contrôle de cette allergie post-vaccinale que la simple notion de "cuti positive" ou "négative" (quand elle n'est pas jugée "douteuse" !).

IV - L'ALLERGIE POST-VACCINALE

a) TAUX

La vaccination par voie buccale, telle que la préconisait Calmette (10 mg à 3 reprises, à 48 heures d'intervalle, dans les jours suivant la naissance) n'entraînait une allergie tuberculinique que dans 30 à 50 % des cas ; encore était-elle le plus souvent de faible intensité et de courte durée.

A fortes doses (600 mg à 1 g au total, par doses fractionnées et répétées), le pourcentage d'allergiques à la 8e semaine (étude de Rosenberg sur 1460 nouveaux-nés) atteint 50 à 67 % (et jusqu'à 90 % dans certaines statistiques) mais tombe, à 1 an entre 4 et 12 % (4-78) (anergie secondaire par desensibilisation ?)

C'est essentiellement la vaccination parentérale que nous avons en vue (notamment les scarifications et la méthode intradermique). Au premier contrôle, effectué entre la 8e et la 12èsemaine, le taux d'allergiques après une vaccination correcte par scarifications ou voie intra-dermique dépasse 90 %.

Il varie :

1°) en fonction du taux de concentration du vaccin (donc de la dose injectée) :

concentration I.D.	taux d'allergie
0,25 mg/cm3	79,5 %
0,5 mg/cm3	90 %
1 mg/cm3	99 %

2°) en fonction de l'âge du sujet :
l'allergie est d'autant mieux obtenue que le sujet est plus jeune, exception faite pour les nourrissons :

	concentration : 0,5 mg/cm3 (I.D.)	1 mg/cm3	B.C.G.S.
de 0 à 18 mois	93 %	96 %	99 %
de 18 mois à 6 ans	94 %	98 %	91 %
de 6 à 15 ans	77 %	96 %	93 %
15 ans	83 %	90 %	87 %

3°) en fonction de la technique :
dans des conditions correctes, le résultat est sensiblement identique avec le B.C.G.S. mais est toutefois légèrement inférieur chez le grand enfant et l'adulte jeune ; il est plus difficile de connaître la dose exacte de vaccin absorbée, grossièrement fonction de la longueur des scarifications.

4°) enfin, en fonction de l'activité propre du vaccin qui peut varier légèrement suivant la souche utilisée et le lot de fabrication.

- Les chiffres sus-cités sont ceux de la Station Pilote du B.C.G. au Centre International de l'Enfance (C.I.E. Château de Longchamp - Paris).(52) Ils portent sur plusieurs centaines de sujets, les tests tuberculiniques sont pratiqués 10 semaines après la vaccination.

- De même, au cours de la troisième campagne de vaccination de masse en A.F.N. par la voie intradermique, le taux d'allergie au 3e mois, s'élève à 95 %. (9)

  D'autres travaux font déjà état d'un pourcentage inférieur : ainsi dans une enquête récente portant sur 4.500 vaccinés parmi les écoliers Parisiens (76), le premier contrôle pratiqué huit à dix semaines après la vaccination montrait le taux suivant d'allergie :

B.C.G.	I D	1/10 mg	89 %
		1/20 mg	80 %
B.C.G.S.			80 %

- Il reste ainsi un certain pourcentage irréductible (2 à 5 % dans les meilleures statistiques) de sujets qui ne deviennent jamais allergiques malgré une vaccination et une revaccination correcte : il faut savoir - et la clinique l'a prouvé - que de tels sujets ne sont pas protégés contre le B K virulent.

b) INTENSITE

Rappelons à ce propos l'intérêt et la nécessité des résultats quantitatifs des tests tuberculiniques notamment : nombre de papules pour le Patch et, pour le Mantoux, mesure en millimètres du diamètre de la zone infiltrée et appréciation de la "qualité" de cette induration, selon la classification de Palmer.

Un fait est très important : l'allergie conférée par le B.C.G., contrairement à ce que l'ont croit souvent et qui était vrai pour la méthode initiale de vaccination buccale, peut être aussi intense que celle des sujets spontanément allergiqueset rien ne permet de distinguer formellement une allergie de B.C.G. de celle conférée par le B.K. virulent. Aucun test spécifique ne permet une différentiation.

Mande, Fillastre et Herrault (57) ont publié le tableau suivant qui est très démonstratif de cette intensité

moyenne ou forte de l'allergie post-vaccinale :

Pourcentage d'enfants dont l'induration a un diamètre de (en mm) :

	6 à 10	11 à 15	16 à 20	21 à 25	26 à 30	> 30
allergiques spontanés	18,4 %	28,9 %	27,2 %	13,5 %	11 %	1 %
allergiques après B.C.G.	11,6 %	34,4 %	43,7 %	9 %	1,3 %	0

vaccin B.C.G. : I D 1/10 cm3 vaccin sec I P à 1 mg/cm3
test employé : Mantoux 10 u.

Des travaux semblables effectués chez des milliers d'écoliers du Danemark, de Mexico, du Pakistan, de Turquie, (50) donnent des résultats identiques : le diamètre moyen de l'induration de l'épreuve de Mantoux 10 u. pratiquée 6 à 13 semaines après une vaccination parentérale varie de 15 mm à 17,1 mm (13,5 mm au Pakistan après I D 5 u.).

c) DATE D'APPARITION

L'allergie post-vaccinale apparaît habituellement entre la cinquième et la dixième semaine après la vaccination, parfois même plus tôt. Chez 65 sujets étudiés par Mande et testés chaque semaine, 12 d'entre eux réagissaient déjà au 16e jour alors que d'autres ne devinrent allergiques qu'au 67e jour. Il est donc logique de fixer le premier contrôle post-vaccinal 2 mois 1/2 à 3 mois après la vaccination.

d) EVOLUTION ET DUREE DE L'ALLERGIE POST-VACCINALE

Il s'agit là d'un des points fondamentaux du problème Trois évolutions sont possibles :

1) L'allergie peut se maintenir indéfiniment au même niveau et d'une intensité moyenne ou forte. On conçoit les problèmes diagnostiques, parfois très difficiles, que cela peut poser entre allergie par infection virulente et allergie vaccinale. Or cette évolution est plus fréquente en milieu urbain contaminé qu'en milieu rural et il est très légitime de penser que cette allergie vaccinale a été entretenue par le B K virulent qui a ainsi "pris le relais" sans qu'un signe ni clinique ni radiologique ne fût noté.

2) Parfois on assiste à une augmentation de l'allergie. Il peut s'agir d'une allergie qui s'affirme progressivement et il est habituel que, apparue vers la quatrième ou sixième semaine, elle augmente d'intensité dans les semaines

voire même dans les mois suivants. Ainsi au cours de l'enquête portant sur 4.500 écoliers Parisiens (76), 5,2 % des allergies faibles au contrôle effectué à la 8e ou 10e semaine se sont affirmées dans les 2 années suivantes, mais une surinfection est possible dans ces cas.

- Tout différent est le cas d'une augmentation soudaine et importante de l'allergie régulièrement contrôlée, mesurée par des tests comparables. Elle traduit alors presque toujours une surinfection par le B.K. virulent ; ceci entraîne deux conclusions impératives : la recherche du contaminateur éventuel et l'examen complet du sujet ; dans la très grande majorité des cas, aucun trouble ni clinique, ni radiologique, ni biologique autre que l'augmentation de allergie n'est noté et l'on peut alors estimer que ce sujet vacciné a été effectivement protégé contre l'infection virulente : on se contentera de le surveiller périodiquement au cours des mois à venir. Dans quelques cas cependant, les examens plaideront en faveur d'une manifestation pathologique de surinfection qu'il faudra traiter comme s'il s'agissait d'un sujet non vacciné.

3) Mais l'évolution la plus habituelle est la diminution et cette tendance régressive avec possibilité de disparition représente le caractère essentiel de l'allergie post-vaccinale.

- En moyenne, 3 à 4 ans après leur vaccination parentérale, on n'observe plus que 50 % de sujets allergiques. Cette diminution varie avec le taux de concentration du vaccin, l'âge du sujet (l'allergie disparait d'autant plus précocément que le sujet est plus âgé).

Au cours des campagnes de vaccination de masse en Algérie, les résultats furent les suivants (5-9) : les tests de contrôle effectués par "sondages" représentent un échantillonnage valable sur le plan statistique (4.000 testés pour plus de 50.000 vaccinés au cours de la troisième campagne).

- Pourcentage de sujets allergiques en fonction du délai de contrôle après la vaccination :

3 mois	95 %
6 mois - 1 an	90 %
2 ans	80 %
3 ans	75 %
4 ans	61 %

- Vaccin utilisé par voie I.D. à doses progressives en fonction de l'âge :

1/40 mg	pour moins de 3 ans
1/20 mg	de 3 à 6 ans
1/10 mg	pour plus de 6 ans

test de contrôle : I.D. 10 u.

Au Placement Familial des Tout Petis (P.F.T.P. (52), chez de jeunes enfants isolés en Sologne en dehors de tout contact infectant, sur plusieurs centaines de vaccinés, le pourcentage d'allergiques restait excellent après un délai d'un an (90 %).

Il existe aussi des variations individuelles : l'étude des courbes de pourcentages d'allergie en fonction du temps montre une chute plus rapide dans les trois à six premiers mois : tout se passe comme si certains sujets se débarrassaient dans les premières semaines des germes inoculés.

Cette diminution progressive de l'allergie post-vaccinale se traduit certes par la baisse du taux des allergiques mais aussi par la dimunution progressive de l'intensité des réactions tuberculiniques et par une modification de la "qualité" de l'induration : déplacement des types I et II de Palmer ver les types III et IV.

Ainsi quelques années après une vaccimation parentérale (2 à 5 ans) un certain nombre de sujets (20 à 50 % suivant les enquêtes) ne réagissent plus à la tuberculine ; mais chez certains d'entre eux, une "infra-allergie" peut être mise en évidence par l'épreuve du B.C.G. test aux corps bacillaires complets (B.C.G. gué). Il y a lieu de <u>re</u>-<u>vacciner</u> les sujets dont l'allergie a disparu (notamment après B.C.G. test négatif) car la clinique prouve que les risques de "maladie tuberculeuse" sont nettement plus élevés après la perte de l'allergie.

Signalons enfin un cas particulier : la négativation des tests tuberculiniques, transitoire (2 à 3 semaines au plus) au cours de maladies anergisantes comme la rougeole et la coqueluche, ainsi que l'a noté Bompart au cours de son enquête en Algérie.

<u>EN CONCLUSION</u>

Insistons sur le fait que, si allergie et immunité ne sont pas synonymes, le seul moyen de contrôle et de surveillance de la vaccination reste l'étude de l'allergie vaccinale : des <u>contrôles périodiques</u> s'imposent avec évaluation objective, mesurée des tests tuberculiniques : ils

permettent de déceler ainsi une éventuelle surinfection virulente, de revacciner les sujets dont l'allergie a disparu et, en règle générale, de vérifier et d'étudier cette allergie dont l'existence peut ultérieurement poser des problèmes diagnostiques parfois difficiles. Le législateur prévoit un contrôle dans l'année suivant la vaccination, puis tous les cinq ans. C'est là le minimum légal : en fait, il semble nécessaire d'effectuer le premier contrôle deux mois et demi à trois mois après la vaccination puis ultérieurement chaque année.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I - Les TUBERCULOSES AUTHENTIQUES

Nous avons observé, parmi de jeunes enfants, âgés de 0 à 6 ans, placés dans un établissement de cure sanatoriale de la région parisienne, entre 1947 et 1961 inclusivement, 76 cas d'enfants ayant antérieurement reçu le B.C.G. d'une façon ou d'une autre. Ainsi sur 2.763 entrants en 15 ans, soit en moyenne 180 par an, 76 avaient reçu le B.C.G. soit en moyenne 5 par an, c'est-à-dire dans une proportion totale de 2, 75 %.

Si l'on excepte deux malades volontairement adressés au Centre pour adénite à B.C.G., pour laquelle ils ont été soignés de 4 à 7 mois, il nous reste 74 enfants, antérieurement "vaccinés" par le B.C.G., adressés pour manifestation tuberculeuse, au Centre, où ils ont effectué un séjour de durée variable, donc représentant à priori autant "d'échecs" de la vaccination.

En fait, ces 74 cas se répartissent ainsi :

1) Tuberculoses initiales authentiques : 45 cas

   - soit une proportion de 1,63 % des entrants
     et 60,8 % des " vaccinés.

2) Erreurs de diagnostic (c'est-à-dire cas où l'origine tuberculeuse a pu être écartée) : 21 cas

   - soit 0,76 % des entrants
     et 28,4 % des " "vaccinés".

3) Cas douteux (au sujet desquels l'origine tuberculeuse n'a pu être ni retenue ni formellement éliminée) : 8 cas

   - soit 0,3 % des entrants environ
     et 10,8 % des " "vaccinés.

Le tableau suivant donne la répartition par année :

ANNEE	NOMBRE d'entrants au Centre	NOMBRE de sujets "vaccinés"		Tuberculoses authentiques	Erreurs de diagnostic	Cas douteux
1947	131	1	0,8 %	1	-	-
1948	115	4	3,5	3	1	-
1949	141	5	3,5	4	-	1
1950	175	12	6,9	7	3	2
1951	96	3	3,1	1	2	-
1952	161	6	3,7	5	1	-
1953	132	4	3	3	1	-
1954	151	3	2	2	1	-
1955	160	0	0	-	-	-
1956	200	2	1	2	-	-
1957	207	6	2,9	5	1	-
1958	276	4	1,4	1	2	1
1959	272	12	4,4	7	5	-
1960	273	5	1,8	1	3	1
1961	273	9*	3,3	3	1	3
Total:	2.763	76	2,75 %	45 (1,63 %)	21 (0,76 %)	8 (0,29 %)

* dont 2 adressés pour adénite à B.C.G.

Nous ne trouvons pas en fait de différences appréciables entre les années, notamment après 1953, date correspondant à la mise en application de la loi rendant obligatoire la vaccination. Rappelons que notre étude porte sur de jeunes enfants dont la plupart n'ont pas encore atteint l'âge scolaire. Mais il est très légitime de penser, qu'avec la généralisation de la vaccination, ces problèmes deviendront de plus en plus fréquents.

Il ne nous a malheureusement pas été possible de publier les tableaux analytiques A, B et C qui étaient prévus. Ils paraîtront ultérieurement en annexe ; nous prions le lecteur de bien vouloir nous en excuser.

MANIFESTATIONS TUBERCULEUSES OBSERVEES CHEZ DES ENFANTS

avant reçu du B.C.G. : 45 cas

I - ETUDE ANALYTIQUE

Nous avons résumé nos 45 observations dans le tableau A :

- Dans la première colonne, figurent le numéro de l'observation, le nom de l'enfant et sa date de naissance.

- Les trois colonnes suivantes correspondant à la vaccination par le B.C.G. :

  - 2 - mode, date, lieu, quand il est connu, entre parenthèses, âge au moment de la vaccination.

  - 3 - conditions : tests tuberculiniques pratiqués avant le B.C.G. (quand il n'en est pas fait mention, nous pensons,- ou l'espérons ! - sauf en ce qui concerne les nouveaux-nés, qu'ils ont été effectués, mais nous n'avons aucune précision à leur sujet).
    - isolement (quand il n'y a pas eu d'isolement d'indiqué ni de contage connu, nous n'avons rien marqué).

  - 4 - allergie post-vaccinale :

    - la première ligne représente généralement le contrôle dans les trois premiers mois,

    - les suivantes éventuelles, l'évolution ultérieure.

Les sept colonnes suivantes ont trait à la manifestation tuberculeuse observée :

  - 5 - délais entre la vaccination et la découverte de la manifestation pathologique.

  - 6 - signes révélateurs avec âge au moment de la découverte de la maladie (ce dernier renseignement, l'âge au moment de la vaccination et le délai écoulé figurent sur une même ligne horizontale).

    - puis chaque cas de tuberculose initiale est observé selon les critères suivants :

- 7 - état des réactions tuberculiniques, au début de la maladie et au cours de l'évolution.

- 8 - notion de contage.

- 9 - signes cliniques.

-10 - signes radiologiques (et endoscopiques éventuels).

-11 - signes biologiques (et éventuellement autres examens complémentaires) en l'absence de précisions, la recherche de B K a été effectuée par tubage gastrique, à l'examen direct.

Enfin,
- dans la colonne 12, sont mentionnés les conclusions et le diagnostic exact,

- dans la colonne 13, le traitement suivi et l'évolution.

En ce qui concerne les réactions tuberculiniques, nous n'avons malheureusement pas eu de renseignements quantitatifs mesurés et nous avons dû nous contenter de la classification suivante :

+++ : réaction phlycténulaire : Patch confluent.

++ : test "fortement" ou "très nettement" positif.

+ : test "normalement" ou "moyennement" positif.

faib. + : test faiblement positif.

en l'absence de renseignements sur l'intensité, nous avons indiqué simplement : test "positif".

Nous ne contestons pas le caractère subjectif de telles données ni l'imprecision des limites entre les différentes classes (notamment entre "+" et "++") mais nous pensons qu'il s'agit quand même de renseignements valables et utilisables.

Parmi ces 45 observations, 6 furent des cas graves (cinq méningites tuberculeuses et une typhobacillose avec dissémination micronolulaire) : nous voudrions les rappeler ici brièvement :

OBSERVATION n° 4

- Danielle D. née le 10/5/1949, est atteinte à 4 mois d'une méningite tuberculeuse survenue 2 mois après B.C.G.

- Elle reçoit le B.C.G. par scarifications, à 1 mois 1/2 (28/6/49) à l'Institut Pasteur mais est laissée au contact de sa mère bacillaire porteuse d'une tuberculose pulmonaire excavée grave dont elle mourra en 1951.

- Le 30 août 1949, soit 2 mois après la vaccination, la cuti est phlycténulaire avec infiltration épaisse de la peau ; par contre, il n'est pas noté de réaction de la cicatrice du B.C.G.

L'enfant est alors hospitalisée
de août 49 à septembre 50. (le contage a duré 3 mois ½).

Il est noté à l'entrée une opacité peu dense à contours flous du pôle inférieur du hile droit.

En fin septembre, l'état général s'altère et apparaissent anorexie, somnolence et raideur des membres inférieurs. Dans le L.C.R., on note 72 éléments (lymphocytes) et 0,20 g/l d'albumine ; pas de B K à l'examen direct. Tubage négatif. Un traitement par streptomicine est entrepris, par voie générale pendant 4 mois (0,80 g/j) et par voie rachidienne pendant les 3 premières semaines. Le L.C.R. se normalise.

L'enfant est alors placée en curesanatoriale de sept. 50 à fév. 52. Sa croissance est satisfaisante ; ses radiographies pulmonaires et le L.C.R. sont normaux.

Par contre persiste un retard psycho-moteur important avec hypotonie : Danielle a marché à 27 mois et en 1954, à 5 ans, avait un âge mental de 2 ans.

Dans cette observation, signalons tout de suite que le diagnostic de méningite tuberculeuse, ne peut être affirmé car il n'a pas été trouvé de B K (mais il n'y a pas eu de culture de faite) et le taux d'albuminorachie trouvé est normal (0,20 g/l) mais ce diagnostic est vraisemblable. Cette méningite ne peut être mise au passif de la vaccination : 2 mois plus tard aucune réaction locale n'était notée alors que la cuti-phlycténulaire était manifestement une cuti de contamination, l'enfant ayant été soumise à un contage massif quotidien (mère) contemporain de la vaccination pratiquée sans isolement, sans qu'on puisse affirmer que celle-ci ait été faite en période anté-allergique ou que le contage intervînt juste après elle, avant l'intallation de l'immunité vaccinale.

OBSERVATION n° 8

- Liliane H., née le 21/10/49, est atteinte à 5 mois de méningite tuberculeuse, d'évolution mortelle, après un B.C.G. à la naissance.

- Elle est vaccinée à l'âge de 10 jours par scarifications (on retrouvera une très courte cicatrice de 1/2 cm) et reste au contact de son père tuberculeux soigné en sana en 1948 puis à domicile.

- En fév. 50, à 4 mois, soit 3 mois 1/2 après le B.C.G., la cuti est jugée "très positive" et le restera au cours de l'évolution.

En fin mars, apparaissent une otite bilatérale et des vomissements amenant l'hospitalisation (du 1/4/50 au 22/11/50) au cours de laquelle est porté le diagnostic de granulie + méningite tuberculeuse (L.C.R. : 96 éléments ; albumine : 0,60 g/l ; chlorures : 6,6 g/l ; sucre : 0,43 g/l).

Un traitement est entrepris par streptomycine : I.R. pendant 2 mois associé à la voie générale pendant 7 mois (0,50 g/j I.M.). L'amélioration est progressive mais en nov. 50 existe une hypotonie et persiste une hypercytorachie (6 éléments).

- Au cours de la cure sanatoriale hygiéno-diététique entreprise en déc. 50, apparaissent, en fin mars 51, des vomissements et un strabisme bilatéral : une nouvelle ponction lombaire objective : 78 éléments (75 % lymphocytes) albumine : 0,80 g/l ; chute du sucre ; présence de B K à l'examen direct.

Le traitement par streptomycine est repris, mais l'enfant meurt à l'hôpital le 13/4/51, d'une récidive de méningite tuberculeuse.

Cette observation n'est pas à mettre au passif de la vaccination : Si la maladie s'est déclarée à l'âge de 5 mois, la cuti était déjà fortement positive 3 mois 1/2 après la vaccination et ne peut être due à une scarification très insuffisante de 1/2 cm. Il s'agit d'une cuti de contamination, le contage ayant été contemporain de la vaccination pratiquée sans isolement.

OBSERVATION n° 27

- Marcel B. né le 10/6/48 est atteint, à 5 mois, d'une méningite tuberculeuse grave.

- Il reçoit le B.C.G. à la naissance mais les nombreuses lettres envoyées à ce sujet sont restées ou sans réponse, ou n'ont permis d'obtenir aucune précision, notamment relative au mode de vaccination. Aucun contrôle tuberculinique ne semble avoir été pratiqué. L'enfant reste depuis sa naissance et pendant cinq mois au contact de sa mère bacillaire qui meurt de tuberculose pulmonaire en fin 48.

- Il est hospitalisé de novembre 48 à janvier 52 pour méningite tuberculeuse très grave avec oedème papillaire, nécessitant une décompression neuro-chirurgicale, tuberculose ganglio-pulmonaire avec troubles de ventilation à droite, et otite chronique tuberculeuse.

Il reçoit pendant 10 mois un traitement intrarachidien et général par streptomycine.

L'évolution est secondairement favorable mais persistent paraplégie et surdité.

- En cure sanatoriale de janvier 52 à janvier 53, cuti + quelques nodules hilaires et sous hilaires droits, B K + dans le pus de l'oreille.

La méningite a guéri, mais au prix de très lourdes séquelles psychomotrices : peut marcher, avec un gros pied plat bilatéral, surdi-mutité.

L'enfant, dont les parents sont décédés, est placé dans un institut de sourds et muets.

- Cette observation ne peut être mise au passif du B.C.G. car nous manquons de renseignements relatifs au mode de la vaccination qui, de plus, n'a pas été contrôlée :

B.C.G. buccal dont on connaît la protection très relative ou voie parentérale ? Il s'est ici encore agi d'un contage massif comtemporain d'une vaccination pratiquée sans isolement et non contrôlée.

OBSERVATION n° 32

- Martine M. née le 11/1/1951 fut atteinte à 5 mois, d'une tuberculose initiale grave d'emblée, apparue 10 jours après B.C.G.

- Elle reçoit le B.C.G. par scarifications, à 5 mois, le 6/6/51, vaccination précédée le 20 et le 28 mai 51 de cuti négatives et reste en contact, depuis sa naissance, avec son père tuberculeux soigné par pneumothorax.

- Quelques jours plus tard, apparaissent fièvre et atteinte de l'état général ; le 16 juin, soit 10 jours après la vaccination, la cuti est positive.

Le diagnostic est porté de typhobacillose avec images micronodulaires disséminées.

Au cours de l'évolution, après un traitement insuffisamment prolongé, apparaissent une atélectasie du lobe moyen avec, à un tubage présence de B K à l'examen direct, et une réaction méningée. L'allergie est restée très

faible : cuti - à plusieurs reprises, I D 1/1.000 - ; I D 50 u. +.

Au cours du séjour sanatorial de juin 52 à avril 54, le traitement antibiotique a été repris pendant 1 an, et la guérison obtenue 2 ans et 10 mois après le début.

- Dans cette observation, il s'est agi indiscutablement d'une vaccination pratiquée en période anté-allergique, 9 jours après une cuti -, chez un nourrisson de 5 mois non isolé, resté au contact de son père tuberculeux (des tests tuberculiniques plus précis et pratiqués juste avant la vaccination auraient, peut-être, permis de l'éviter).

OBSERVATION n° 44

- Pierre C, né le 26/1/1955, reçoit à l'âge de 6 mois, le 14/7/55, du B.C.G. par voie buccale ; 2 mois plus tard, le 26 sept. 55, la cuti était négative. Ses antécédents familiaux sont chargés : son père, porteur d'un pneumothorax, serait stabilisé depuis 52 ; chez sa mère, une tuberculose pulmonaire fut dépistée en février 57 ; une soeur de 7 ans est en préventorium.

- En septembre 1956, à 20 mois, fièvre, diarrhée, syndrome méningé le conduisent à l'hôpital où est décelée une méningite tuberculeuse (L.C.R. : 455 éléments ; albumine : 2,75 g/l ; B K +) oedème au fond d'oeil ; le traitement, pendant 7 mois à l'hôpital (I N H 300 mg/j + streptomycine 0,50 g/j + Delta-cortisone 25 mg au début et arrêt progressif associé les 9 premiers jours au traitement intra-rachidien : strepto. I N H. cortisone) est poursuivi pendant 12 mois en cure sanatoriale de avril 57 à mai 58 (I N H : 300 mg/j ; P A S : 3,50 g/j)

La guérison est obtenue sans séquelles autres que électro-encéphalographiques.

- Dans cette observation, la méningite ne peut être comptée au passif de la vaccination puisqu'il s'est agi de B.C.G. buccal n'ayant pas entraîné d'allergie tuberculinique. Cet enfant aurait dû être revacciné, de préférence par voie parentérale.

OBSERVATION n° 68

Francis D. né le 25 janvier 1956, fut atteint à l'âge de 3 ans, d'une méningite tuberculeuse grave.

- Il est vacciné par scarifications, à la naissance le 6/2/56 dans un hôpital de province. La fiche de placement de l'enfant porte "cuti + après B.C.G.", en fait, il doit s'agir d'une erreur de transcription car, selon la famille et le médecin traitant contactés, aucune réaction tuberculinique

n'a été pratiquée. L'enfant n'a pas été isolé mais il n'y avait pas de contact infectant connu à cette époque.

- En mars 59, à 3 ans 2 mois, après une coqueluche, un épisode intitulé "grippal" se traduit par de la fièvre, des céphalées, des vomissements. La cuti est positive.

Le 26/4/59, l'enfant est hospitalisé à la suite de convulsions dans un état comateux : dans le L.C.R. : albumine 0,80 g/l ; 128 éléments (lymphocytes) ; B K + à l'examen direct.

Contage par un oncle voisin : contacts intermittents (ultérieurement plusieurs membres de la famille ont présenté des lésions tuberculeuses, dont le père, un oncle et une tante).

Le traitement entrepris avec retard et insuffisant (streptomycine 0,50 g/j + I N H 2 suppositoires/j) est poursuivi au cours de la cure sanatoriale de août 1949 à janvier 1951 (P A S 4g/j ; I N H (300 puis 500 mg/j) + streptomycine les 4 premiers mois, + Delta-cortisone pendant 2 mois). Mais la guérison n'est obtenue qu'au prix de lourdes séquelles motrices qui regressent peu à peu et surtout psychiques.

En 1962 : excellent état général ; marche sans fatigue ; agressivité ++, retard psycho-intellectuel, surdité et cécité incomplètes, langage encore mal compréhensible.

Il ne semble pas que cette observation soit à mettre au passif de la vaccination car le B.C.G.S pratiqué à la naissance n'a pas été contrôlé et nous ne possédons aucun renseignement sur l'état de l'allergie avant la maladie. Doit-on invoquer la coqueluche comme maladie anergisante et responsable d'une chute transitoire des propriétés d'immunité ? Signalons qu'un frère et une soeur de Francis D ont eu le B.C.G. à la naissance ; leur cuti était positive et, bien qu'exposés aux mêmes risques de contagion, ils n'ont fait aucune maladie tuberculeuse et leur radiographie pulmonaire est restée normale.

Ainsi parmi les six cas de tuberculose initiale grave notamment méningée, que nous avons observés chez des enfants ayant reçu du B.C.G., aucun ne peut être mis au passif de la vaccination car trois correspondent à une vaccination en période anté-allergique d'une infection virulente (ou à un contage comtemporain de la vaccination) chez des enfants non isolés (obs. n° 4, 8 et 32) ; un cas a été observé après une vaccination non allergissante par voiebuccale (obs. n° 44) ; enfin deux cas après un B.C.G. non contrôlé, l'un 5 mois après un B.C.G., de mode non précisé (obs. n° 27), l'autre plus de 3 ans après un B.C.G.S. (obs. 68) tous deux administrés à la naissance - il s'est agi de jeunes enfants :

quatre avaient moins de 6 mois, les deux autres 20 mois et 3 ans 3 mois ; ils furent tous soumis à un contage qui a été massif et quotidien au moins pour les 4 premiers.

II - Au total, les 45 cas de maladies tuberculeuses observées se répartissent comme il est indiqué dans le tableau 1

T A B L E A U 1

REPARTITION DES 45 CAS DE TUBERCULOSE INITIALE OBSERVES

1 - Tuberculose initiale chez des enfants vaccinés en période anté-allergique (ou contage contemporain de la vaccination ou avant l'installation de l'immunité caccinale) = 14 cas

2 - Vaccination non allergisante (c'est-à-dire une vaccination dont les tests tuberculiniques de premier contrôle post-vaccinal sont restés négatifs) = 7 cas

3 - B.C.G. non contrôlé (aucun test entre la vaccination et la découverte de la maladie - + 3 cas dont les premiers tests pratiqués étaient négatifs, plus de 2 ans après la vaccination) = 17 cas

4 - Echec B.C.G. (Tuberculose initiale survenue chez des enfants antérieurement vaccinés par le B.C.G. avec apparition d'une allergie tuberculinique vérifiée). = 7 cas

Ainsi ne peuvent être comptés au passif du B.C.G. :

- les cas de vaccinations en période anté-allergique (groupant les observations n° 2 - 3 - 4 - 8 - 17 - 32 - 38 - 47 - 51 - 52 - 53 - 61 - 72 et 74) ;
- les cas de vaccinations non allergisantes (observations n° 9 - 25 - 33 - 44 - 45 - 62 et 65).
- le problème est plus délicat et incertain en ce qui concerne les cas de B.C.G. non contrôlé ; (observations N° 7 - 10 - 13 - 14 - 15 - 18 - 20 - 21 - 22 - 26 - 27 - 31 - 41 - 68).

A cette catégorie de "B.C.G. non contrôlé", nous avons adjoint 3 cas pour lesquels nous possédons la notion de tests tuberculiniques négatifs antérieurs à la maladie tuberculeuse mais pratiqués plus de deux ans après la vaccination (observations n° 28 - 42 et 46) vaccination non allergisante ? ou disparition secondaire de l'allergie ? . Toutefois, il faut

TABLEAU 2

MODES DE LA VACCINATION ET DELAIS ENTRE LA VACCINATION ET LA DECOUVERTE DE LA MANIFESTATION PATHOLOGIQUE

	I Sujets vaccinés en période anté-allergique	2 Vaccination non allergisante	3 B.C.G. non contrôlé	4 Echec B.C.G.	TOTAL
Nombre de cas	I4	7	17	7	45
Mode de vaccination B.C.G.					
- scarifications	I0	4	6	6	26
- intra-dermique	2	-	-	-	2
- buccal	1	3	9	-	I3
- non précisé	1	-	2	1	4
Age au moment de la vaccination	0 à 2 ans 1/2	1 mois à 1 an	0 à 3 ans 2 mois (dont I4 à la naissance)	0 à 21 mois	0 à 3 ans 2 mois
Délai entre la vaccination et la découverte de la manifestation pathologique	< 6 mois (dont 12 < 2 mois)	5 mois 1/2 à 4 ans 3 mois délai moyen= 27 mois	5 mois à 5 ans 31 mois	7 mois à 4 ans 1/2 26 mois	(en dehors des vaccinations pré allergiques) 5 mois à 5 ans 29 mois
Age au moment de la découverte de la manifestation pathologique	3 mois à 2 ans 7 mois	6 mois 1/2 à 5 ans 3 mois	5 mois à 5 ans	11 mois à 4 ans 9 mois	3 mois à 5 ans 3 mois
sujets âgés de					
- moins de 1 an	9 (dont 8 < 6 mois)	1	3	1	9 + 5 = 14
- 1 à 2 ans	3	2	3	1	3 + 6 = 9
- plus de 2 ans	2	4	11	5	2 +20 = 22

signaler que sur ces 17 cas, 9 répondent à une vaccination buccale à la naissance selon la méthode initiale de Calmette et Guérin dont on sait qu'elle ne donne le plus souvent qu' une allergie faible et de courte durée et une immunité modérée. L'un de ces enfants a été revacciné par voie buccale à 1 et 3 ans.

Il ne reste plus ainsi que 7 cas de manifestations tuberculeuses survenues chez des sujets antérieurement et correctement vaccinés avec apparition vérifiée d'une allergie post-vaccinale, que l'on peut considérer comme des échecs au B.C.G. (observations n° 29 - 34 - 37 - 39 - 43 - 56 et 73).

III - Etude d'ensemble

a) les conditions de la vaccination (mode et âge) sont résumées dans le tableau 2, en fonction des différentes catégories signalées.

Sur 45 cas, 26 vaccinations furent effectuées par scarifications ; 2 par voie intra-dermique ; 13 par voie buccale (parmi lesquelles 9, pratiquées à la naissance, ne furent pas contrôlées et 3, dont 2 à la naissance, furent suivies de tests tuberculiniques négatifs) ; enfin dans 4 cas le mode ne put être précisé.

L'âge d'ensemble au moment de la vaccination varie de 0 à 3 ans et 2 mois (18 enfants furent vaccinés à la naissance et 21 autres au cours de la première année).

Le B.C.G. n'a été correctement contrôlé que dans 21 cas soit une proportion de 46 % environ (nous entendons par là un premier contrôle de tests tuberculiniques pratiqué dans les 3 mois suivant la vaccination)
les tests ont été négatifs dans 7 cas ;
positifs dans 14 cas (8 cas de vaccination en période anté-allergique et 6 cas considérés comme échecs au B.C.G.)

l'interprétation donnée à la vaccination par le B.C.G. (notamment par les organismes, hôpitaux, dispensaires etc. demandant le placement) a été variable : parfois (dans 17 cas exactement) l'existence du B.C.G. dans les antécédents a été mentionnée et discutée. Avec une fréquence semblable (22 cas), bien que la vaccination fût connue, il n'en fut pas tenu compte dans l'établissement du diagnostic. Enfin, dans 6 cas, il a été fait mention du B.C.G. dans des circonstances telles que ces cas sembleraient être mis au passif de la vaccination,

alors qu'il n'en est rien, par exemple : "Tuberculose initiale chez un enfant antérieurement vacciné par le B.C.G." et ceci dans 1 cas de vaccination en période pré-allergique, 1 cas de vaccination non allergisante et 4 cas de B.C.G. non contrôlé.

Un point intéressant est celui du délai entre la vaccination et la découverte de la manifestation pathologique ; il a été, exception faite des vaccinations en période anté-allergique, de 5 mois à 5 ans, également réparti dans les trois catégories (delai moyen : 29 mois).

b) Manifestations tuberculeuses observées : au moment de la découverte de la maladie tuberculeuse les sujets étaient âgés de 3 mois à 5 ans 3 mois ; signalons que ceux vaccinés en période anté-allergique étaient plus jeunes (3 mois à 2 ans 7 mois dont 8 avaient moins de 6 mois)(Cf tableau 2).

Les conditions d'apparition et les types des manifestations tuberculeuses observées chez les enfants "vaccinés" sont résumés dans le tableau 3.

Les signes revélateurs ont été tantôt des signes cliniques (21 cas), fièvre, atteinte de l'état général le plus souvent, plus rarement toux ou manifestations plus bruyantes des formes graves telles que convulsions ; tantôt la découverte de tests tuberculiniques positifs pratiqués soit à un examen systématique, soit au cours d'une affection d'autre nature ayant souvent conduit à l'hospitalisation, soit après un contage connu.

Un contage tuberculeux, souvent familial et quotidien, a pu être mis en évidence dans 35 cas.

les formes observées, sur le total de notre étude, n'ont différé en rien des formes habituellement rencontrées :

en dehors d'un seul cas dont l'image thoracique était sensiblement normal (observation n° 33),conservé car cette primo-infection, très bénigne, est apparue après une vaccination non allergisante, toutes nos observations representent effectivement des "maladies tuberculeuses" avec signes radiologiques :

tantôt il s'agit d'une tuberculose initiale ganglio-pulmonaire habituelle (20 cas) avec simple adénopathie hilaire (le "chancre" intra-parenchymateux fut ra-

TABLEAU 3

CONDITIONS D'APPARITION ET TYPES DES MANIFESTATIONS TUBERCULEUSES OBSERVEES CHEZ LES ENFANTS VACCINES

	1 Période anté-allergique 14 cas	2 vaccination non allergisante 7 cas	3 B.C.G. non contrôlé 17 cas	4 Echec B.C.G. 7 cas	TOTAL 45 cas
Signes révélateurs					
- s. cliniques	7	[illegible]	7	1	21
- découverte d'une allergie tuberculinique :					
- ex. systématique	5	1	3	1	10
- au cours d'une affection non tuberculeuse	1		4	2	7
- après contage connu	1		3	3	7
Contage connu	14	2	13	[illegible]	35
inconnu		3	3	1	7
possible		2	1		3
Etat de l'allergie au moment de la découverte de la maladie :					
+++	5		4	[illegible]	15
++	5	3	4	1	13
+	3	3	6		12
faiblement +	1		2		3
+ sans précision		1	1		2
Formes cliniques					
- s. minimes I.T.S.N.			1		1
- ganglio-pulm habituelle (adénop.)	4	3	9	4	20
- "sévère" avec S.Rx importants (dissémination, troubles de ventilation, fistules)	7	2	[illegible]	3	18
- grave (méningites etc.)	3 (2 Mn) (1 typhobacillose)	1 (Mn)	2 (Mn)	[illegible]	6
B.K. +	[illegible]	2	6	2	16
Durée totale du traitement (hop. + cure)	12 m à 34 m	10 m à 20 m	7 m à 4 ans	11 m à 16 m	10 m à 4 ans
moins d'un an	0	2	2	2	5
1 - 2 ans	6 (dont 1 décès)	5	[illegible]	5	24

T A B L E A U 4

MANIFESTATIONS TUBERCULEUSES CHEZ LES SUJETS VACCINES EN PERIODE ANTE ALLERGIQUE : 14 cas

		Nombre de cas
Age au moment de la découverte de la maladie	0 - 6 mois	8
	6 - 12 mois	1
	12 - 24 mois	3
	24 - 31 mois	2
Contage		14 (massif dans 8 cas au mo
Conditions du B.C.G.	pas d'isolement	8
	isolement insuffisant (de 12 à 42 jours)	5
	isolement théoriquement suffisant (10 semaines)	1
Délai entre la vaccination et la découverte de la manifestation pathologique	< 1 mois	8
	1 - 2 mois	4
	2 - 6 mois	2
Réactions tuberculiniques au moment de la découverte de la maladie	+ + +	5
	+ +	5
	+	3
	faiblement +	1
Formes de tuberculose initiale	avec signes radiologiques certains mais modérés	4
	tuberculoses sévères avec signes radio. import.	7
	tuberculoses graves (méningites - typhobacilose)	3
Signes révélateurs	signes cliniques	7
	découverte de tests tuberculiniques positifs	7
Durée totale du traitement	moins d'un an	0
	1 - 2 ans	6 (dont 1 décès
	2 - 3 ans	6
	encore en traitement (en II-62)	2

rement retrouvé), parfois bacillaire, tantôt d'une forme dite "sévère" (18 cas avec des signes radiologiques plus importants (nodules disséminés ; troubles de ventilation : atélectasie ou emphysème obstructif ; fistules bronchiques) ; enfin 6 cas graves que nous avons déjà examinés.

Signalons encore que l'allergie étudiée au moment de la découverte de la maladie fut souvent forte (dans 28 cas les tests tuberculiniques étaient fortement positifs ou phlycténulaires) et que le B.K. recherché dans chaque cas, a pu être mis en évidence 16 fois (le plus souvent par tubage gastrique et examen direct).

Nous avons recherché, dans les cas de B.C.G. non contrôlé ou ayant entraîné une allergie tuberculinique, la fréquence des maladies anergisantes, telles que tougeole ou coqueluche, survenues dans les mois précedant la manifestation tuberculeuse dont elles auraient pu éventuellement favoriser l'éclosion : nous n'avons rencontré que sept cas semblables (observations n° 10 - 13 - 14 - 15 - 29 - 42 et 68) et encore, pour deux d'entre eux, la rougeole précède la tuberculose de 5 à 11 mois.

Nous voudrions maintenant étudier plus spécialement les cas de vaccinations en période anté-allergique et d'échecs du B.C.G.

c) Sujets vaccinés en période anté-allergique - (Tableau 4)

Le délai séparant la vaccination de la découverte de la maladie tuberculeuse a varié de 8 jours à 6 mois ; 8 fois le délai n'excède pas 1 mois et le diagnostic de ces formes est facile ; dans les autres cas le diagnostic a présenté des difficultés variables et il serait plus exact de parler de "contage juxta-vaccinal" sans préjuger du fait qu'il ait eu lieu avant la vaccination, (pratiquée alors en phase anté-allergique d'une infection virulente), ou dans les 6 à 8 semaines qui l'ont suivie, avant que ne se constitue l'immunité vaccinale.

C'est ainsi que le petit Alain (observation n° 17), vacciné par scarifications à 26 mois, est hospitalisé 6 mois plus tard pour rhinopharyngite ; la cuti est positive (phlycténulaire même quelques mois plus tard), il existe des signes radiologiques probants ; mais on apprend que, 35 jours après le B.C.G. , la cuti était très fortement positive, s'accompagnant de réactions locales intenses : il s'agit très vraisemblablement d'une cuti de contamination ; l'enfant vivait au contact de son père tuberculeux, porteur d'un pneumothorax.

De même, le jeune Christian (observation n° 61) vacciné à 7 mois par scarifications après un Patch négatif, présente à 13 mois une tuberculose initiale ganglio-pulmonaire assez sévère avec fièvre et troubles de la ventilation ; aucun contrôle tuberculinique ne fut malheureusement pratiqué ; mais l'enfant a vécu constamment au contact d'un grand père décédé dans l'intervalle de tuberculose pulmonaire ouverte et il est très légitime de penser que, dans ce cas, le contage virulent a été contemporain de la vaccination.

Dans l'ensemble de nos observations, les formes observées furent assez graves puisque nous trouvons sur 14 cas, 7 tuberculoses "sévères" avec signes cliniques ou radiologiques importants, et 3 formes graves (méningées notamment) que nous avons déjà examinées. Nous reparlerons de ce problème mais signalons dès maintenant qu'il s'est agi de très jeunes enfants (8 avaient moins de 6 mois) soumis à un contage certain qui a toujours été retrouvé et qui était massif dans 8 cas au moins.

Le problème important que soulèvent ces observations est celui de l'isolement de l'enfant. Or, 8 de ces enfants sont restés au contact d'un tuberculeux. Pour cinq sujets, un isolement fut réalisé avant la vaccination (soit par hospitalisation du malade soit par placement de l'enfant), mais fut de durée insuffisante.

Ainsi, deux frère et soeur (observations n° 51 et 52) dont le père est tuberculeux, reçoivent après un isolement de 3 semaines et 2 cuti négatives à 15 jours d'intervalle, le B.C.G. par voie intra-dermique : 19 jours plus tard, leur cuti est phlycténulaire et ils feront l'un et l'autre une tuberculose ganglio-pulmonaire assez sévère.

Le petit Henri-José (observation n° 38) né le 26.2.54 est hospitalisé le 15 avril "pour être vacciné par le B.C.G." ; en effet, sa mère vient d'être dépistée comme tuberculeuse bacillaire et entre immédiatement à l'hôpital le 2 avril 1954 ; l'enfant est resté à son contact depuis sa naissance, soit 1 mois et 4 jours (contage massif puisqu'il était nourri au sein). Après un mois d'observation (soit un isolement de 1 mois et 12 jours) la cuti reste négative, la radiographie est normale et l'enfant est vacciné par scarifications ; 1 mois plus tard sa cuti est positive et il fera une tuberculose ganglio-pulmonaire assez sévère.

TABLEAU 5

EVOLUTION DE L'ALLERGIE DANS LES 7 CAS CONSIDERES COMME ECHECS DU B.C.G.

B.C.G. mode - âge	état de l'allergie au moment du contrôle (dans les 3 mois suivant la vaccination)	évolution de l'allergie entre la vaccination et le dernier contrôle. Délais depuis BCG	Délais entre : vaccination et découverte de la manifestation pathologique	Délais entre : dernier contrôle et découverte de la manifestation pathologique	état de l'allergie au moment de la découverte de la maladie	Tests tuberculiniques ultérieurs (N.B.en l'absence de précisions, le test employé est le même que celui de la colonne précédente
os N° 29 -Sc nais	?	persistance d'une allergie faible l'an cuti faible +	3 ans	2 ans	Cuti +++	+++ 4 mois plus tard
os N° 34 -Sc 8 M	Patch +	?	25 mois	23 mois	Cuti ++	++ I5 mois plus tard
os N° 37 -Sc.3 m.	Cuti +	?	4 ans 1/2	4 ans 4 mois	Cuti +++	++ (6 mois patch + (plus ta
os N° 39 -Sc 7 m.	Cuti faibl.+	?	21 mois	18 mois	Cuti +++	patch + 4 mois plus tard
os N° 43- ? 21 m.	Cuti +	persistance de l'allergie 1 an Cuti +	29 mois	I8 mois	Cuti +++	Patch + 3 mois plus tard
os N° 56- Sc 2 m.	Patch + (2 m)	diminution ou disparition de l'allergie 3 mois Patch -?	1 an	10 mois après dernier test + 9 mois après dernier test-(?)	Patch +++ Cuti légèrt + ID 50 U +++	++ 4 mois plus tard
os N° 73- Sc 4 m. (6 cm)	cuti faibl + (1 et 2 m)	disparition de l'allergie 4 m cuti faibl + 6 mois cuti - ID I0 U -	7 mois	3 mois après dernier test + 18 j après ID +	ID 50 +++ Cuti ++	Patch ++ 4 mois plus tard

Par contre l'observation suivante (observation N° 53) est très curieuse car elle relate une tuberculose dont les premiers signes sont apparus 1 mois après une vaccination pratiquée après un isolement correct et théoriquement suffisant de dix semaines.

> Le petit Michel, hospitalisé à 3 mois, reçoit, après une mise en observation de 10 semaines et des tests tuberculiniques négatifs répétés, le B.C.G. par voie buccale (100 ng). Un mois plus tard, un timbre est fortement positif et le mois suivant apparait un abcès chaud de la fesse au niveau d'un point de piqûre de pénicilline : dans le pus ponctionné, le laboratoire identifie après culture un B.K. humain virulent. Des adénopathies hilaires apparaissent ensuite.
>
> Le diagnostic porté fut celui de primo-infection après une période anté-allergique anormalement longue. En fait, il s'agit de façon plus vraisemblable d'une tuberculose accidentelle d'inoculation, contemporaine de la vaccination, semblable au 58 observations rapportées en 1951 par R. Debré et M. Lamy.

Ainsi, hormis ce cas très particulier, l'isolement de l'enfant dans les rares cas où il a été observé, a toujours été insuffisant et cependant, dans nos observations, le contage était connu dans 12 cas sur 14, et c'est même, la plupart du temps, en raison de ce contage que les enfants ont été vaccinés !

Nous terminerons cette étude d'ensemble par celle des

d) 7 cas considérés comme échecs du B.C.G.

6 fois la vaccination fut pratiquée par scarifications, 1 fois le mode ne put être précisé.

Les manifestations pathologiques furent observées de 7 mois à 4 ans 1/2 après la vaccination ; il s'est agi 4 fois de tuberculoses ganglio-pulmonaires habituelles et 3 fois de formes plus sévères avec troubles de ventilation ou micronodules parenchymateux et bacilloscopies positives 2 fois sur 3 (Observations n° 29 - 37 et 39).

Insistons sur le fait qu'aucune forme grave, notamment méningée, ne fut notée.

L'étude de l'allergie est un point interessant (tableau 5). Malheureusement nos renseignements à ce

sujet sont très incomplets ; dans 2 cas nous avons la notion de tests redevenus négatifs avant la découverte de la maladie tuberculeuse qui est survenue moins de 1 an après le B.C.G. (observation n° 56 et 73). L'observation 73 est assez précise à ce sujet : l'allergie post-vaccinale (malgré une vaccination correcte par scarifications : 6 cm à 4 mois) fut faible et disparait 6 mois après la vaccination ; 18 jours après une I.D. 10 U. négative la surinfection se traduit par une I.D. 50 U phycténulaire.

Dans les autres cas, le délai entre le dernier contrôle positif des tests tuberculiniques et la maladie tuberculeuse atteint 18 mois à 2 ans et, pour un cas, plus de 4 ans : il est difficile alors de savoir si ces sujets étaient encore allergiques au moment de leur atteinte tuberculeuse.

IV - <u>De nombreux travaux sont consacrés aux manifestations tuberculeuses après B.C.G.</u>.

Nous en passerons quelques uns en revue :

FOURESTIER (32) a observé, en 1951, deux cas de tuberculose pulmonaire tertiaire excavée, avec présence de B.K. de type humain, chez des jeunes filles de 13 à 14 ans, correctement vaccinées par le B.C.G. 5 mois et 1 an auparavant.

LE MELLETIER (47) cite en 1954, 5 observations de tuberculose tertiaire survenue chez de jeunes adultes dont 4 étaient élèves infirmières ; elles avaient été correctement vaccinées par le B.C.G. (3 fois par scarifications) 11 à 18 mois plus tôt et cette vaccination fut suivie de tests tuberculiniques positifs; elles avaient ultérieurement effectué un stage dans un service de tuberculeux. Il s'est agi 3 fois d'infiltrat limité et, dans un cas, de tuberculose excavée. L'évolution fut favorable.

Cet auteur insiste par ailleurs (48) sur le fait que, dans les tuberculoses observées après le B.C.G., le plus souvent le sujet n'est pas effectivement vacciné. Sur 10 cas, il ne constate qu'un seul échec vrai du B.C.G., les autres correspondaient à une vaccination dont les tests de contrôle furent ou négatifs (2 cas) ou non contrôlés (4 cas après B.C.G. buccal), ou à une vaccination en période anté-allergique (3 cas, l'un à 19 ans ; les deux autres à 5 et 8 mois, mortels pour broncho-pneumonie caséeuse).

Solange PADAMSEE-GOUNELLE (66) decrit en 1959 25 cas de tuberculose apparue chez des étudiants parisiens anterieurement vaccines.

Gérard LAVIEC (46), dans sa thèse en 1958, cite 18 cas de tuberculose (6 formes pleuro-pulmonaires et 12 primo-infections parmi 30.000 sujets vaccinés par le C.I.E. (nous les verrons plus loin).

DESPIERRES, (25) sur 20.000 vaccinations, a observé parmi les "manifestations tuberculeuses survenues malgre le B.C.G." 5 erythèmes noueux, 3 pleurésies, 6 primo-infections certaines, 4 tuberculoses pulmonaires tertiaires et une miliaire pulmonaire 4 mois après B.C.G. suivie d'un purpura mortel.

COURCOUX (16) rapporte 30 cas de tuberculoses survenues chez des infirmières antérieurement vaccinées par le B.C.G. (29 fois par B.C.G.S.) mais la surveillance ultérieure de l'allergie fut très imparfaite sinon inexistante. Le delai entre la découverte de la manifestation pathologique et de la vaccination fut de 21 mois à 8 ans (3 ans en moyenne). Il s'est agi 9 fois d'infiltrats, 2 fois de lesions nodulaires, 19 fois de lesions excavées dont, au total, 7 formes bilatérales. L'evolution sous traitement en fut toujours favorable.

R. COHEN (14) a observé, parmi 4.687 malades, 70 sujets anterieurement vaccinés par le B.C.G. : de cette étude, il retint 15 malades (dont 12 étudiants en medecine et une assistante sociale), correctement vaccinés depuis moins de 5 ans (14 fois par B.C.G.S.),régulièrement contrôlés, dont les tests tuberculiniques etaient encore positifs un an auparavant; 2 cas furent mortels (avant l'ère des antibiotiques) et sont apparus 8 et 15 mois après la vaccination. Les autres cas, sur les 70 signalés, étaient représentes par 5 sujets vaccinés et non contrôlés, 2 vaccinés en période anté-allergique, 38 dont les tests tuberculiniques s'étaient négativés, et 10, toujours allergiques, mais dont la vaccination était plus ancienne.

J. BRUN (11) signale 10 cas de tuberculose pulmonaire apparue chez des sujets âgés de 16 à 25 ans, de 7 mois à 7 ans après B.C.G.

WALLGREN (7) rapporte 17 cas de tuberculose ostéo-articulaire survenue de 7 mois à 5 ans après une vaccination correcte.

Michel ALEXANDRE (2)
relate 27 cas de primo-infections recueillis à l'hôpital de Stockholm, d'évolution bénigne chez des sujets correctement vaccinés et contrôlés.

ROYER (71) signale 1 cas d'erythème noueux à 12 ans, 3 ans après une vaccination correcte par le B.C.G., 1 an après le dernier contrôle tuberculinique positif.

R. MANDE (54) cite, aux Entretiens de Bichat de 1954, 4 cas de primo-infection confirmée par une augmentation très importante de l'allergie et une image radiologique gangliopulmonaire, sur 12.000 enfants vaccinés et regulièrement suivis dont 1.741 vivaient en milieu contaminé. Il rappelle à ce sujet que les cas de tuberculose survenant chez les vaccinés devenus allergiques (traduits le plus souvent par une augmentation isolee de l'allergie, rarement par des manifestations cliniques de "tuberculose-maladie") sont à différencier formellement des tuberculoses consécutives à une contamination "juxta-vaccinale". Il insiste sur le fait que "le diagnostic de tuberculose ne doit être porté chez les sujets vaccinés par le B.C.G. qu'avec le plus grand soin".

T. FUJIMORI, K. OISKI et T. YAMAGUCHI (33)
ont observé parmi 2.377 sujets vaccinés par I.D. avec 0,04 mg B.C.G. sec, 31 cas de tuberculose (dont 14 correspondent à une vaccination en periode anté-allergique).

Citons encore les travaux de :

- GERNEZ-RIEUX, de Lille (35)
- NITTI (Italie) (63)
- KLARNET (43)
- DAHLSTROM (Stockholm) (19)
- H.J. USTVEDT (77)
- G. HERTZBERG (40)

Nous voudrions insister sur 2 publications recentes

a) GERBEAUX (34) partant, comme nous, de l'observation d'enfants soignés pour tuberculose, apporte des precisions intéressantes sur certains cas d'échecs du B.C.G.

Sur 2.700 enfants hospitalisés à Brévannes de 1955 à 1959 inclus, 40 avaient reçu le B.C.G.
A côté de 17 erreurs de diagnostic, figurent 23 cas de tuberculoses authentiques parmi lesquelles :

4 cas de BCG buccal non suivi de tests tuberculiniques positifs,
2 cas de vaccination en période anté-allergique (dont une tuberculose iléo-caecale grave);
dans 8 cas le BCG ne fut pas contrôlé;
dans 9 cas une vaccination correcte a entraîné une allergie tuberculinique vérifiée mais 2 fois les tests redevinrent négatifs et 2 fois l'évolution ultérieure ne fut pas vérifiée pendant 2 à 6 ans; par contre dans 5 cas l'allergie post-vaccinale était encore manifeste au moment de la maladie :

1 : méningite tuberculeuse (présence de BK dans le L.C.R.) + tuberculose ganglio-pulmonaire apparue 2 ans après BCG S et 3 mois après une cuti négative mais ID 50 U +.

2 : Méningite tuberculeuse grave à 8 ans, après BCG S à la naissance et cuti constamment +.

3 : Tuberculose ganglio-pulmonaire 10 mois après BCG ID et 3 mois après un Patch +.

4 : Tuberculose ganglio-pulmonaire 2 ans après un BCG et 6 mois après cuti +

5 : Tuberculose pulmonaire sévère ulcérée + pleurésie séro-fibrineuse 6 ans après BCG dont les réactions tuberculiniques restent positives.

b) R. MANDE, C. FILLASTRE et A. ROUILLON (60) dans l'enquête recente de la station Pilote-B.C.G. du Centre International de l'Enfance (C.I.E. - Paris)
ont procédé différemment; ils ont étudié le devenir de plus de 40.000 enfants vaccinés au cours de la période 1948-1960. Sur 41.263 vaccinés au total, de 0 à 25 ans, 36.530 ont été contrôlés au moins une fois et plusieurs milliers de sujets ont été régulièrement surveillés pendant 5 ans ou plus. Des relations fréquentes avec les différents organismes sanitaires ont permis d'avoir des renseignements sur un nombre plus grand encore.

Au total, 35 cas de maladie tuberculeuse ont été signalés
dont
5 correspondent à une vaccination en période anté-allergique.

parmi les 30 cas considérés comme échecs du B.C.G.

14 furent des tuberculoses prinaires,ganglio-pulmonaires habituelles, et frappèrent des enfants âgés de 2 à 16 ans;
16 furent des tuberculoses secondo-tertiaires et frappèrent des sujets âgés généralement de plus de 15 ans (2 pleurésies, 6 lésions pulmonaires infiltrées, 6 excavées, 2 formes extra-pulmonaires : adénite sous mentale et mal de Pott).

Le délai entre la maladie et la vaccination varia de 10 mois à 6 ans ½; entre la maladie et le dernier test tuberculinique positif il varia de quelques mois à 4 ans (13 fois il fut inférieur à 1 an; une fois l'allergie ne fut jamais contrôlée; une fois les tests redevinrent négatifs) L'évolution de ces formes fut toujours favorable.

c) Terminons par l'étude des formes graves, notamment méningées, qui ont été publiées :

GIRAUD et ORSINI (Marseille) (37), à propos d'une méningite tuberculeuse survenue chez un étudiant en médecine de 20 ans (le 10 mars 1953), moins de 2 mois après un BCG S (pratiqué le 23 janvier 1953), émirent un doute sur l'innocuité du BCG : en fait il s'est agi d'une tuberculose "juxta-vaccinale". Ils ont rappelé à ce propos l'observation, troublante certes, de ROHMER et VALETTE : (68)

Un nourrisson est vacciné à la naissance et revacciné à 1 an par BCG buccal; deux mois plus tard, en l'absence d'un contage connu, il est atteint de méningite tuberculeuse mortelle, l'autopsie révèlera une tuberculose caséeuse de l'iléon et des ganglions mésentériques ainsi qu'une méningo-encéphalite; le germe isolé du L.C.R. est un B.K. bovin. En fait rien ne permet de penser qu'il se soit agi d'une exaltation de la virulence du B.C.G. avec retour du bacille à un caractère pathogène : tous les bactériologistes affirment quo c'est impossible.
Ici encore il faut admettre la coïncidence d'un contage juxta-vaccinal.

ORSINI (65) relate également le cas d'une méningite (présence de BK dans le L.C.R.) chez un enfant de 4 ans vacciné à la naissance par BCG S et dont les derniers test tuberculiniques étaient faiblement positifs 15 mois plus tôt.

ROSENTHAL (70) cite un cas de méningite tuberculeuse chez un vacciné dont le timbre était devenu légèrement positif.

IMERSLUND (42) rapporte, chez un enfant de 15 ans, le cas d'une miliaire avec tuberculose méningée, survenue 1 an après B.C.G. contrôlé (ID +).

USTVEDT (77) signale 4 cas de tuberculose méningée chez des vaccinés devenus allergiques.

enfin DEBRE et BRISSAUD (22) ont note parmi les 554 méningites tuberculeuses qu'ils ont traitées de 1947 à 1952, 7 enfants ayant reçu du B.C.G.; mais 5 fois il s'est agi d'un BCG buccal (30 mg) non contrôlé et une fois d'un B.C.G. pratiqué en période anté-allergique. Un seul cas pouvait être considéré comme échec du BCG : un enfant devenu allergique après un B.C.G. S à la naissance, est atteint à 4 ans d'une tuberculose meningée.

Ces cas sont, à notre connaissance, avec les deux de GERBEAUX déjà cités, les seuls publies dans le monde: il convient d'insister sur leur caractère <u>particulièrement exceptionnel</u> (quelques cas publies dans toute la littérature mondiale); on peut rapprocher ces faits d'une observation,

elle aussi rarissime, rapportée tout récemment par CORNU dans un colloque de pédiatrie : découverte d'une méningite tuberculeuse chez un enfant, 6 mois apres l'arrêt d'un traitement antibiotique correct de plus d'un an d'une primo-infection due au B.K. virulent.

V - Que conclure de ces manifestations tuberculeuses observées après B.C.G. ?

Les faits signales sont en fait de trois ordres :

a) les vaccinations en periode anté-allergique d'une infection virulente

En pratique, un sujet est vacciné et dans les semaines qui suivent, six à huit au maximum, il va presenter une lésion tuberculeuse d'intensité et de gravité variables : on conçoit que l'interessé, son entourage (quand ce n'est pas son médecin) auront tendance à imputer cet accident à la vaccination, la psychose de mefiance etant telle que certains ont rendu responsable le B.C.G. d'une toxicose ou d'une appendicite gangréneuse !! à fortiori une lesion tuberculeuse sera-t-elle suspecte ! Or le germe responsable quand il peut être mis en evidence, est bien le B.K. virulent, humain le plus souvent, rarement bovin, et non le B.C.G. non pathogène pour l'animal. Au cours de cette periode, l'infection tuberculeuse est "amorcée" mais non encore decelable chez l'individu: le B.C.G. ne l'a pas déclenchee mais il n'a pu l'arrêter.

De même les proprietes conferées par le vaccin, allergie et immunite, demandent-elles quelque temps (6 à 8 semaines également) avant de pouvoir être mises en evidence et l'individu n'est pas, durant cette periode, protegé contre un contage éventuel.

Cette vaccination en periode ante-allergique comporte-t-elle des complications reelles ? Elles sont très rares et sans réelle gravité : episode febrile les jours suivant la vaccination, associé ou non à une éruption,manifestations locales precoces, prenant très rarement l'aspect d'un phenomène de Koch, plus souvent celui d'une réaction accélérée (ulcération).

Les manifestations tuberculeuses observées pendant et au décours de cette période juxta-vaccinale peuvent apparaître sévères : certains ont dit qu'une réaction focale (notamment chez les allergiques faibles) pouvait se voir : elle n'est pas theoriquement impensable et a pu se rencontrer en experimentation animale. En pratique il n'y a pas de réceptivité particulière du sujet vacciné et, avant la constitution de l'immunité

vaccinale, le risque est le même, ni moindre, ni supérieur, pour le vacciné que pour le non vacciné ainsi que le prouvent les données statistiques de G. DAHLSTROM et H. DIFS (20) portant sur des soldats suédois, soumis aux mêmes risques de contamination, certains étant vaccinés et d'autres, tuberculino-négatifs, ne l'étant pas :
ces auteurs observèrent dans les deux groupes, au cours des deux mois suivant la vaccination, un nombre comparable de primo-infections.

	vaccinés	non vaccinés tests tuberculiniques negatifs
nombre de sujets	36.235	25.235
nombre de primo-infections :		
au cours des 2 premiers mois	27	34
après le 4ème mois	17	83

Le taux de morbidité tuberculeuse chez de jeunes enfants non vaccinés, exposés à une contamination familiale, 47 % environ est identique à celui des enfants vaccinés au cours des 3 à 4 premiers mois suivant la vaccination (d'après LE MELLETIER).

Nous pensons qu'il faut donc s'efforcer au maximum d'éviter de vacciner un sujet en période anté-allergique et ceci, pour des raisons beaucoup plus psychologiques que médicales. Le seul moyen est l'isolement du sujet de tout contact tuberculeux.

Certains critiquent cette méthode qu'ils jugent superflue et difficilement acceptable. En pratique, l'isolement ne doit pas être systématique, mais réservé aux sujets exposés. Quand un tuberculeux est découvert dans une famille, ce qu'il est urgent de faire pour protéger un enfant de la contamination, ce n'est pas de se précipiter sur lui pour le vacciner comme nous l'avons si souvent vu faire, mais de l'isoler (par départ du malade ou de l'intéressé). Si, deux mois plus tard, les tests sont restés négatifs, on vaccine et l'isolement sera maintenu jusqu'à l'obtention d'une allergie tuberculinique.

En dehors de ces cas de manifestations tuberculeuses observées après une vaccination pratiquée en période anté-allergique ou de ceux apparus après un B.C.G. non contrôlé

ou suivi de tests tuberculiniques négatifs - tous cas qui ne doivent pas être mis au passif du B.C.G. - les maladies tuberculeuses observées sont de deux types : les tuberculoses tertiaires et les primi-infections.

b) Les tuberculoses tertiaires et notamment les formes pulmonaires,

Nous avons observé personnellement plusieurs cas à l'hôpital St Joseph de Paris chez de jeunes adultes :

- Ainsi Claude G, âgé de 18 ans, fut correctement vacciné par le B.C.G. en 1950, à l'âge de 6 ans après une I.D. 50 u négative. Nous avons la notion de Patch positif en 51 (signalé négatif en 52), + en 53, 55, 56, 57 ; par contre, en 1959, une cuti est négative (elle était positive en 1955). Il entre à l'hôpital en déc. 61 : infiltrat excavé, BK + en culture ; l'évolution est très favorable.

De telles observations ne sont pas exceptionnelles et nous avons cité de nombreux cas publiés.

Doit-on s'en étonner ? On ne peut attendre plus du B.C.G. que du B.K. virulent lui-même, responsable de la primo-infection : dans un cas comme dans l'autre, l'immunité conférée n'est pas totale.

Les statistiques divergent au sujet de la protection conférée par le B.C.G. contre la tuberculose tertiaire. Celles de Scandinavie sont très optimistes : G. Hertzberg (40) observant, avec un recul de 10 années, deux groupes d'adolescents et adultes jeunes, vaccinés et non vaccinés, constate une proportion de tuberculose pulmonaire de 1 chez les vaccinés contre 27 chez les témoins ; mais ceci peut s'expliquer, partiellement au moins, par des données épidémidogiques particulières : dans les pays à faible morbidité tuberculeuse, l'âge moyen de la primo-infection spontanée s'élève et se rapproche de l'âge phtisiogène (adolescents et adultes jeunes) les tuberculoses tertiaires suivent de près, statistiquement, les primo-infections et sont sans doute autant de réveils de la lésion initiale. Ainsi diminuant par le B.C.G. les primo-infections spontanées, en diminue parallèlement les tuberculoses secondotertiaires qui lui font suite.

Il semble prouvé toutefois que le B.C.G. exerce une certaine "prémunition" contre la tuberculose tertiaire ainsi qu'en témoigne l'enquête du British Medical Research Council (10) citée par R. Mande en 1961 au XIIIème Congrès de la Tuberculose [1] : sur 56.700 enfants âgés au départ de 14 ans à 15 ans ½, dont certains désignés par randomisation

1 - Mande R. : Volume du XIII° Congrès de la Tuberculose 1961 - page 269.

furent vaccinés et d'autres servirent de témoins, la proportion annuelle de cas de tuberculose fut,

- pendant les 5 premières années

0,38 pour 1.000 chez les vaccinés
et 2,29 pour 1.000 chez les non-vaccinés ;

- entre 5 et 7 ans ½

0,3[illegible] pour 1.000 chez les vaccinés
et 1,38 pour 1.000 chez les non-vaccinés.

c) Les primo-infections survenant après une vaccination correcte par le B.C.G. constituent les véritables échecs de la vaccination.

De nombreuses observations font état d'une disparition de l'allergie avant la découverte de la maladie, ou de l'absence de contrôles suffisants ; elles constituent autant de justifications de l'intérêt des contrôles périodiques (annuels notamment) de l'allergie post-vaccinale, et de la revaccination des sujets ne réagissant plus ni à la tuberculine ni aux corps bacillaires complets.

Il est cependant des cas indéniables de sujets encore allergiques et atteints de "maladie tuberculeuse" de type initial : il faut admettre certaines insuffisances, rares mais certaines, de la vaccination comme cela se voit pour toutes les vaccinations et toute thérapeutique d'intérêt prophylactique.

Ces cas sont à connaître, à traiter comme s'il s'agissait de sujets non vaccinés. Insistons toutefois sur le fait que, hormis certains cas rarissimes signalés, aucune forme grave (miliaire, méningite notamment) n'est pratiquement observée.

==========

TROISIEME PARTIE

O B S E R V A T I O N S P E R S O N N E L L E S

II - LES ERREURS DE DIAGNOSTIC : 21 cas

I - ETUDE ANALYTIQUE

Nous avons observé 21 enfants, âgés de moins de 6 ans, tous adressés, par un dispensaire ou plus souvent par un service hospitalier, pour tuberculose initiale, généralement ganglio-pulmonaire et 2 fois ganglionnaire externe ; presque toujours ces enfants ont été hospitalisés quelques semaines à quelques mois avant d'être adressés au Centre de Cure Sanatoriale ; le diagnostic de tuberculose fut en fait écarté soit au début ou en cours de cure soit rétrospectivement (8 fois).

Nous avons résumé ces 21 observations dans le tableau analytique B, dont la disposition diffère sensiblement de celle du tableau A (Tuberculoses authentiques après B.C.G.):

- les 4 premières colonnes relatives au nom et au B.C.G. sont semblables ;

- dans la 5ème figurent le diagnostic initialement posé et les signes qui ont fait porter ce diagnostic de tuberculose ;

- les 4 colonnes suivantes ont trait au diagnostic réel :
  réactions tuberculiniques (6)
  contage (7)
  signes radiologiques, endoscopiques éventuels et biologiques (8)
  et conclusions diagnostiques (9)
  enfin, dans la 10ème colonne, sont notés le traitement subi (avec sa durée) et l'évolution.

Ces différents cas se répartissent comme il est indiqué dans le tableau 6

- a) ainsi certains enfants ne durent leur hospitalisation

T A B L E A U 6

E R R E U R S D E D I A G N O S T I C

21 Cas

- Simple allergie post vaccinale prise pour un virage virulent (image thoracique sensiblement normale) = 8 cas

- Tests tuberculiniques positifs à la suite d'une vaccination ancienne + signes cliniques radiologiques ou biologiques faussement rapportés à la tuberculose :

  - hypertrophie thymique = 10 cas*

    (* dont 2 associés à
    - une pneumopathie aigüe
    - une adénite à B.C.G.)

  - Pneumopathie aigüe = 1 cas

  - Adénite à B.C.G. = 2 cas

  - Kyste bronchogénique = 1 cas

  - Rachitisme = 1 cas

qu'à "une cuti positive", simple allergie post-vaccinale prise pour un virage virulent. Ce sont les observations N° 12 - 19 - 23 - 36 - 55 - 57 - 63 et 66.

Dans tous ces cas, il était noté initialement une "accentuation des opacités hilaires", voire des signes plus importants : adénopathies hilaires avec images trabéculaires etc... ; en fait ces clichés relus ultérieurement doivent être considérés comme "sensiblement normaux".

- b) Dans d'autres cas, l'erreur de diagnostic provint de l'association à la réaction tuberculinique positive de B.C.G. d'un signe pathologique (ou considéré tel), notamment radiologique.

> Le cas du petit Dominique (Obs. N° 40) par exemple, est assez évocateur :
> Né en août 1956, il est vacciné le 30 octobre 1956, à 2 mois 1/2, par voie parentérale, son père est tuberculeux.
>
> Au début de février 1957, on note une atteinte de l'état général avec fébricule à 37° 6 et arrêt de la courbe pondérale. La cuti était légèrement positive le 27 janvier (soit 3 mois après le B.C.G.) ; il existe une adénopathie satellite de la vaccination, qui suppure et en radiographie, un "énorme ganglion juxta-hilaire". Le diagnostic porté est alors : "Primo-infection ; faux accident B.C.G. ; contage paternel". L'enfant est hospitalisé pendant 5 mois et reçoit 54 g. de streptomycine.
>
> A son arrivée en cure sanatoriale, en juillet 1957, l'état général est bon ; un Patch est légèrement positif ; les tubages sont négatifs ; on note qu'il n'y a pas eu, en fait, de contage paternel (car le père, traité à domicile depuis 1955, n'était plus bacillaire depuis juillet 1956 ; l'enfant fut d'autre part élevé en pouponnière à partir du 8ème jour et, 2 mois plus tard, cuti et I.D. étaient négatives avant B.C.G.). La radiographie thoracique objective d'une part de discrètes opacités sous-hilaires droites paraissant physiologiques et surtout retrouve l'image signalée sous forme d'une opacité dense, à bords réguliers, convexes, dans la partie droite du médiastin supérieur, qui se détache encore plus nettement en position oblique antérieure gauche : il s'agit d'une hypertrophie thymique bien identifiée par une médiastinographie gazeuse.

Des cas semblables furent fréquents puisque nous en avons observé 10 semblables ; toutefois plus que d'hypertrophies vraies du thymus il vaudrait mieux parler d'"opacités thymiques" car l'on sait que des thymus de volume normal peuvent être visibles radiologiquement.

Ce sont les observations N° 1 - 5 - 6 - 30 - 40 - 49 - 54 - 58 - 59 et 76.

Dans l'observation N° 1, une pneumopathie fut associée à l'image thymique.

L'observation N° 30 mérite d'être signalée :

Le petit Christian est vacciné à l'âge de 1 mois par scarifications lombaires ; à 10 mois il est adressé pour "tuberculose initiale à forme thoracique droite et ganglionnaire cutanée avec abcès froids fistulisés chez un nourrisson vacciné à 1 mois par le B.C.G.". Après un séjour hospitalier de 2 mois, il est placé en établissement sanatorial pendant 20 mois et reçoit pendant 14 mois un traitement par P.A.S. ; en fait, l'opacité thoracique est un thymus et les adénopathies axillaires gauches, fistulisées, avec petit abcès froid de la paroi thoracique antéro-latérale gauche, et inguinales gauches sont manifestement des adénites à B.C.G., persistant 18 mois après une vaccination par scarifications lombaires.

Les autres cas furent :

une adénite à B.C.G. (obs. N° 64)

un rachitisme important (obs. N° 48)

et un kyste bronchogénique (Obs. N° 35) : dans ce dernier cas, le diagnostic initial de primo-infection semblait prouvé par la découverte à 2 reprises de B.K. (au tubage, à l'examen direct ; les cultures restèrent négatives). Mais, après intervention, l'examen soigneux de la pièce d'exérèse, anatomo-pathologique et bactériologique par cultures et inoculation au cobaye, montra l'absence de toute lésion tuberculeuse. Il faut alors admettre qu'il s'est agi de bacilles para-tuberculeux ou d'erreurs ou de contamination de laboratoire ?

II - 8 CAS FURENT DE DIAGNOSTIC INCERTAIN et l'origine tuberculeuse ne put être formellement rejettée. Ils sont décrits dans le tableau analytique C.

Cette incertitude est due en grande partie à une insuffisance de surveillance du B.C.G. soit que l'allergie post-vaccinale n'ait pas été contrôlée, soit que l'on ait la simple notion, non confirmée de "cuti-négative", après la vaccination.

Devant la persistance d'un doute, ces 8 enfants ont été considérés comme atteints de tuberculose initiale et traités comme tels.

T A B L E A U 7

ERREURS DE DIAGNOSTIC - DUREE TOTALE DE L'HOSPITALISATION (Hôpital + cure sanatoriale) et du TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE SPECIFIQU

	simple allergie post-vaccinale	allergie post-vaccinale + signes cliniques ou radiologiques	Total
	8 cas	13 cas	21 cas
	3 mois à 20 mois	3 mois à 3 ans	3 mois à 3
Durée moyenne	8 mois	16 mois	13 m
Détails			
3 mois	4*	1	5
3 - 12 mois	1**	5	6
12 - 24 mois	3**	4	7
24 - 36 mois		3***	3

1* : 1 cas, cure prolongée 20 mois pour raisons médico-sociales non comptée.

** : sans traitement A.B.

*** : dont 2 sans A.B.

III - ETUDE D'ENSEMBLE DES ERREURS DE DIAGNOSTIC

a) Les conditions de la vaccination :

Elle fut pratiquée 16 fois par scarifications, 1 fois par voie intra-dermique, 1 fois par voie buccale. Dans 3 cas le mode n'a pu être précisé.

Le B.C.G. n'a été correctement contrôlé, au cours des 4 premiers mois, que dans 11 cas (soit environ une proportion de 50 %) mais 5 fois cette découverte d'une allergie tuberculinique fut à l'origine d'une erreur de diagnostic !

7 fois nous ne possédons aucun contrôle tuberculinique avant la vaccination incriminée ;

enfin 3 fois nous retrouvons la notion ultérieure de tests positifs après un B.C.G. non initialement contrôlé.

Il est intéressant de noter que sur les 21 cas considérés au départ comme maladies tuberculeuses, l'existence du B.C.G. ne fut méconnue que dans 2 cas :

chez le petit François (Obs. N° 49) dont le B.C.G. pratiqué en Israël ne fut connu qu'après communication puis traduction d'un certificat libellé en caractères hébraïques ;

chez le petit Thierry (Obs. N° 57), la notion de B.C.G. fut sans doute volontairement cachée pour permettre le placement de l'enfant : à 10 mois l'enfant est adressé pour "virage de cuti phlycténulaire, et contage maternel" ; or l'on note l'existence de 5 traits de scarifications sur le bras ; on apprend seulement 3 mois plus tard que la mère de l'enfant n'était pas en sanatorium comme il était signalé mais en maison de repos pour colibacillose ; le médecin qui a signé la fiche de placement sans mentionner le B.C.G. avait lui-même vacciné l'enfant 3 mois auparavant : négligence ou complicité, cela nous parait une faute grave.

Dans tous les autres cas, le B.C.G. était connu mais on n'en a pas toujours tenu compte dans l'élaboration du diagnostic; 8 fois son action fut discutée mais mal interprétée ("tuberculose malgré B.C.G.").

b) le traitement suivi par ces enfants est schématisé dans le tableau 7.

Sa durée totale, comportant le séjour hospitalier et le placement en cure sanatoriale, varia pour les 8 cas de simple allergie post-vaccinale de 3 mois à 20 mois (durée moyenne 8 mois)et elle atteint,pour les 13 cas où existait une anomalie radiologique ou autre,3 mois à 3 ans avec une durée

moyenne de 16 mois. A cette cure, un traitement antibiotique spécifique de longue durée fut associé dans 18 cas.

c) le diagnostic de primo-infection chez les vaccinés pose souvent des problèmes difficiles etchacun des éléments du diagnostic doit sévèrement être critiqué sans opinion préconçue : ils sont au nombre de cinq : l'allergie tuberculinique, la notion de contage, les signes cliniques, les signes radiologiques et les signes biologiques; nous les examinerons séparement.

L'observation N° 1 témoigne bien des difficultés diagnostiques rencontrées car tous les arguments avancés initialement se sont avérés rétrospectivement erronés :

Monique L. reçoit le B.C.G. S. à la naissance en décembre 1948. En novembre 1949, fébricule, toux, rhino-trachéo-bronchite et otite, cuti nettement positive ; contage familial ; la radiographie montre :
une "adénite latéro-trachéale droite"
et une accentuation anormale des opacités hilaires, à bords flous avec foyer pulmonaire sous-hilaire.
Bacilloscopie positive.
Le diagnostic de tuberculose initiale ganglio-pulmonaire est porté ; l'enfant est hospitalisé 2 mois puis placée en cure 2 ans 10 mois ; P.A.S. pendant 1 an.

En fait, il semble bien s'agir d'une erreur de diagnostic - l'allergie, forte 11 mois après le B.C.G., a baissé progressivement d'intensité ; en 52, le timbre est négatif et la cuti faiblement positive.

Il n'y a pas eu de contage familial car le grand père, tuberculeux, est décédé en 1945 avant la naissance de l'enfant et la mère fut atteinte en fait d'adénopathies tuberculeuses en 1947.

Les signes cliniques du début sont facilement expliqués par la rhinopharyngite avec otite et bronchite qui sont signalés ;

En radiographie, l'opacité importante sus hilaire droite homogène à bords nets est manifestement d'origine thymique bien que nous ne possédions que des clichés de "face", le volume en fut variable selon l'incidence qui a légèrement varié ; il existe une encoche très nette et un lobe gauche est également visible au niveau de l'arc moyen de la silhouette cardio-vasculaire.

Le foyer sous hilaire traduit une pneumopathie aigüe secon-

daire à la trachéobronchite.

Quant à l'existence de B.K., il en fut trouvé un seul sur une seule lame dans un examen sur 23 tubages et chez un enfant sous traitement antibiotiquespécifique depuis 7 mois ; l'erreur est plus que vraisemblable.

Reprenons ces éléments de diagnostic pour l'ensemble de nos cas.

1 - <u>l'allergie</u>

Dans la quasi totalité de nos observations, c'est la constatation des tests tuberculiniques positifs qui a alerté le médecin ; plusieurs fois l'intensité fut jugée "trop forte pour une cuti de B.C.G." ; et, de fait, au moment de sa découverte, la réaction fut :

2 fois très violente (cuti phlycténulaire 3 mois après B.C.G. et Patch confluent 19 mois après une vaccination ; dans ce dernier cas (Obs. N° 76) l'entretien d'une allergie forte par un contage virulent est possible) ;

10 fois fortement positive, observee de 4 mois à 4 ans 3 mois après le B.C.G. (mais délai moyen inférieur à 9 mois).

7 fois "moyennement" positive, observée de 4 à 36 mois (en moyenne 18 mois) après la vaccination ;

enfin 2 fois faiblement positive, 3 mois et 3 ans après B.C.G.

L'évolution de l'allergie, suivie pendant une période de 3 mois à 4 ans $\frac{1}{2}$, a montré :

7 fois, une diminution d'intensité mais sans disparition complète,

7 fois un maintien au même niveau ;

7 fois, les tests demeurés positifs mais non comparables ne permettent pas d'interprétation.

Le fait fondamental est que <u>rien ne permet de distinguer formellement une allergie post-vaccinale d'un virus virulent</u>. Aussi cet élément si précieux pour le diagnostic de primo-infection qu'était un test tuberculinique positif perd-il

toute sa valeur chez un sujet antérieurement vacciné par le B.C.G., en dehors du cas de l'augmentation soudaine et vérifiée de l'intensité traduisant souvent une surinfection virulente.

2 - La notion de contage demande toujours à être vérifiée.

Deux remarques s'imposent :

l'existence d'un tuberculeux (ou ancien tuberculeux) dans la famille ne suffit pas pour qu'on puisse parler de contage. En "fouillant" ces données, on s'aperçoit souvent que le malade incriminé n'était pas tuberculeux ou n'était pas en contact ou était guéri ou décédé bien avant la maladie de l'enfant ! Ainsi le contage noté au départ fut 6 fois infirmé et d'autre fois mis en doute.

Par contre, il est des contages très vraisemblables (4 environ) et d'autres simplement possibles ; leur existence fut un argument en faveur du diagnostic de primo-infection, donc échec du B.C.G., alors qu'en fait ces sujets exposés à une contamination ont été effectivement protégés et ont au plus réagi par une augmentation d'intensité de l'allergie (explication possible pour les cas N° 23, 66 et 76 notamment).

3 - les signes cliniques sont facilement en défaut en dehors des cas graves car fébricule, atteinte de l'état général, toux sont souvent expliqués par une rhinopharyngite ou un rachitisme.

4 - les signes radiologiques sont extrèmement importants car en pratique l'association d'une anomalie radiologique et d'un test tuberculinique positif évoque au premier chef chez l'enfant une primo-infection. Ses aspects sont connus ; c'est le plus habituellement une adénopathie hilaire, parfois accompagnée d'un petit foyer parenchymateux arrondi (c'est le "chancre d'inoculation" rarement retrouvé) ; les formes plus sévères peuvent s'accompagner d'images de scissurite, d'interprétation plus délicate, de troubles de la ventilation secondaires généralement à une compression bronchique (atélectasie ou parfois emphysème obstructif), ou de nodules disséminés. Nous n'envisageons pas ici les formes graves, miliaires, pneumonie caséeuse etc...

J. LE MELLETIER (48) a bien décrit les différentes hypothèses que peut soulever la découverte d'anomalies radiologiques chez les vaccinés :

- a) il peut s'agir d'images "subnormales", non pathologiques. Que dire des "hiles empâtés", de ces "intumescences ganglionnaires modérées" ? Quand on a (ou croit avoir) la notion de primo-infection, on trouve facilement cette "augmentation des opacités hilaires" que l'on cherche et qui vient, croit-on, à l'appui d'un diagnostic que l'on a déjà fait ! De telles erreurs sont fréquentes et nous les avons retrouvées dans les 8 cas de "simple allergie post-vaccinale" ; il peut s'agir d'un cliché défectueux, ou d'une mauvaise lecture d'un cliché correct ou de ces images difficilement interprétables de "condensation hilaire" que l'on retrouve dans les nombreuses "bronchites descendantes" d'origine rhino-pharyngée.

- b) des cas d'adénopathie médiastinale due au B.C.G. lui même ont été signalés, de diagnostic quasi impossible à affirmer.

- c) des images authentiques de tuberculose, peuvent s'observer, ainsi que nous l'avons vu, mais il faut être très prudent avant de les affirmer, exiger des tomographies avant de parler d'adénopathie et en pratique n'accepter ce diagnostic qu'après avoir éliminé :

- d) les images anormales non dues à la tuberculose :

Toute la pathologie pulmonaire serait à passer en revue. Citons simplement :

- les pneumopathies aigües, microbiennes ourtoutvirales ; l'opacité régresse habituellement rapidement en quelques jours ou semaines mais certaines images peuvent mettre plusieurs mois à s'effacer.

- les pneumopathies chroniques, D.D.B., kyste bronchogénique dont nous avons signalé un cas, initialement pris pour une caverne ; les adénopathies d'origine hématologique etc... : il faut s'entourer de tous les examens nécessaires, bactériologiques, sérologiques mais qui parfois resteront vains (pneumopathie huileuse, certaines mycoses, réticuloses, adénopathie inflamatoire non tuberculeuse etc...).

Signalons encore :

- les anomalies radiologiques de la coqueluche avec l'accentuation des ombres hilaires surtout droites décrites par MARQUEZY, trainées hilo-diaphragmatiques bilatérales, opacités d'aspect parfois triangulaire ou réticulé, dans la pathogénie desquelles se mêlent des bronchectasies transitoires, des phénomènes d'atélectasie ou de lésions broncho-alvéolaires.

- les "poumons rougeoleux" qui, en l'absence de complications pulmonaires, peut se traduire, dans 70 % des cas, selon certaines statistiques, par des opacités micronodulaires fines ou denses, parfois confluentes, disparaissant lentement.

- le rachitisme dont nous avons rapporté un cas (Obs. N° 48) avec augmentation de la trame bronchovasculaire, images parfois trabéculaires floues, trainées hilo-diaphragmatiques et extrémités costales renflées, déformées en cupules.

- Insistons sur l'opacité thymique, erreur fréquente ; nous en avons observé 10 cas initialement pris pour une adénopathie latéro-trachéale ; tous ces enfants avaient moins de 2 ans (et 6 n'avaient pas un an). La forme, le volume, l'involution du thymus sont très variables et une opacité visible ne traduit pas toujours une hypertrophie vraie de la glande.

Ces caractères ont été étudiés et bien décrits par LAMY (44), par Ph. COUVE et J. Cl. DIEU : (18-26)

opacité dense, homogène, à bords nets convexes ou rectilignes siégeant tantôt au niveau du médiastin supérieur qu'elle élargit, réalisant l'aspect "en cheminée", tantôt modifiant l'ombre cardiaque, donnant parfois l'aspect d'un double contour. Très évocatrice est l'image triangulaire dont la pointe s'engage vers la petite scissure, parfois reduite à une encoche, décrite par LAMY : le bord externe du thymus se raccorde o l'ombre cardiaque par une ligne horizontale. Cette encoche plus nette à droite peut également se voir à gauche où l'arc moyen prend un aspect rectiligne.

Ces images varient beaucoup avec l'incidence et c'est l'incidence oblique OAG qui fait le mieux ressortir l'aspect en coin de l'ombre thymique, la séparant nettement des éléments voisins. La tomographie est utile surtout pour éliminer une adénopathie sous-jacente ; en cas de doute, le pneumo-médiastin dissociera l'ombre thymique "en ailes de papillon" surmontant l'image cardio-vasculaire.

5 - les signes biologiques :il n'est pas jusqu'à la confirmation bactériologique qui ne doive être vérifiée : dans 4 cas le laboratoire avait signalé la présence de B.K. (Obs. N° 1 et 35 déjà vues ; 64 : le bacille acido-alcoolo-résistant trouvé dans le liquide de ponction d'un ganglion, bien que non identifié était certainement un B.C.G. responsable d'une adénite suppurée et non un B.K. virulent ;

enfin dans l'observation N° 19, en l'absence de tout signe clinique et radiologique, les bacilles trouvés par tubage gastrique à l'examen direct 4 mois après un B.C.G. sont sans doute des para-tuberculeux ou une erreur de laboratoire.

IV - LES TRAVAUX CONSACRES A DES ERREURS DE DIAGNOSTIC, dues à la méconnaissance de l'allergie post-vaccinale sont assez peu nombreux, toutefois de plus en plus, les publications récentes font état de faits semblables qui deviennent plus fréquents.

Dès 1929 WEILL-HALLE et TURPIN avaient attiré l'attention sur les erreurs possibles de diagnostic chez les vaccinés que représentaient les suppurations pneumococciques.

BIRKE (6) cite en 1946 7 cas de pneumopathies atypiques.

WALLGREN (80) signale un kyste pulmonaire congénital, une dilatation des bronches, des pneumonies stypiques.

J. LE MELLETIER (48-49), dans un article déjà cité et H. CASSAR (13) dans sa thèse signalent des pneumopathies virales, un abcès des poumons et une hypertrophie thymique.

Ph. COUVE et J. RIDREMONT (17), dans l'étude que nous avons reprise, observaient en 1951, à propos de 22 cas d'enfants placés en cure sanaroriale et antérieurement "vaccinés" par le B.C.G., que les "primo-infections chez les vaccinés sont presque toujours dues, soit à des vaccinations mal faites, soit à des diagnostics de primo-infection mal posés". Ils insistaient sur la difficulté du diagnostic chez un vacciné entre primo-infection et syndrome infectieux ganglio-pulmonaire non spécifique et sur la nécessité d'une discipline et de contrôle de la vaccination afin d'éviter que le diagnostic de tuberculose initiale ne fût porté à tort.

ZAPASIUK et KOBIERSKA (81), de Varsovie, cités par LAVIEC dans sa thèse, ont observé, parmi 205 enfants de 2 à 15 ans vaccinés par voie I.D., 183 erreurs de diagnostic ; le diagnostic formulé par les dispensaires était généralement celui de tuberculose ganglio-médiastinale ; en fait l'image

thoracique était subnormale 47 fois et par ailleurs il s'est agi de dilatations bronchiques ou bronchites catarrhales, d'états post-coquelucheux ou post-morbilleux, de pneumopathies aigües, d'affections rhumatismales.

MANDE a rapporté en 1954 (53) 4 syndromes broncho-pulmonaires chez des sujets vaccinés devenus allergiques (ascaridiose, malformation de l'arc aortique, dilatation des bronches, pneumopathie aigüe) et 2 cas d'allergie post-vaccinale prise pour virage virulent ayant entrainé un séjour en préventorium (observations de la Station Pilote du C.I.E.).

GERBEAUX (34), dans son travail récent portant sur 2.700 enfants hospitalisés pour tuberculose, cite parmi 40 vaccinés, 17 erreurs de diagnostic.

R. MANDE, C. FILLASTRE et A. ROUILLON (60) dans l'enquête du Centre International de l'Enfance, signalent parmi 41.263 sujets vaccinés, à côté des 35 cas de maladie tuberculeuse, 45 cas initialement considérés comme tuberculeux qui se sont révélés être des erreurs de diagnostic, ils se répartissent ainsi :

pneumopathie aigüe	: 14 cas
pneumopathie chronique	5
déficience de l'état général	7
ascaridiose	2
cardiopathie et image vasculaire	3
image de symphyse costale	1
hypertrophie thymique	1
maladie de Hodgkin	1
sarcoïdose	1
syndrome méningé (lymphocytaire, paratyphique, ourlien)	3
sclérose multiloculaire	1
erythème noueux sulfamidique	1
ostéomyélite du 1er métatarsien	1
kyste osseux du plateau tibial	1
simple virage post-vaccinal pris pour virage virulent	3

Sur ces 45 cas, 14 fois un séjour en établissement de cure fut effectué.

V - PROBLEMES POSES PAR CES ERREURS DE DIAGNOSTIC

a) Conséquences :

Rappelons les faits : 21 enfants indemnes de lésions tuberculeuses ont été soignés en hôpital et en établissement de cure sanatoriale pendant une durée allant de 3 mois à 3 ans, soit 13 mois en moyenne, en raison de tests tuberculiniques positifs après B.C.G., cette allergie post-vaccinale étant associée ou non à des anomalies radiologiques, le plus souvent d'origine thymique.

Ces erreurs, avec l'extension de la vaccination, sont appelées à devenir de plus en plus fréquentes si l'on n'y prend pas garde ; elles sont graves à 3 points de vue différents.

1 - vis à vis de l'enfant :

Ayant séjourné dans un préventorium ou un sanatorium, quel qu'en ait été le motif, il sera considéré, "marqué" toute sa vie durant, comme ayant été atteint d'une maladie tuberculeuse.

Signalons le fait que quand un enfant arrive dans un établissement de cure, adressé pour tuberculose, on a spontanément tendance à accepter un tel diagnostic et il est souvent difficile de le réfuter et de renvoyer l'enfant, ne serait-ce que pour des raisons déontologiques ; la famille a accepté ce placement, a parfois pris des décisions en conséquence (éloignement notamment) et comprend difficilement ce revirement de situation, la Sécurité Sociale a donné son accord pour la prise en charge ; ainsi la signature donnée à une fiche de placement met en mouvement une série de "rouages" qu'il est possible certes mais souvent difficile d'arrêter avant le délai prévu !

On sait d'autre part le handicap que représente pour un enfant le fait d'être soustrait pour de longs mois à sa famille (sans envisager les problèmes humains, familiaux, sociaux, parfois graves que cela comporte) : des tests pratiqués montrent souvent un retard de développement psycho-intellectuel et affectif pouvant aller jusqu'à certains troubles de comportement ; ceci est surtout vrai pour les très jeunes enfants (moins de 2 ans) mais ces inconvénients sont actuellement

nettement diminués par tous les soins attentifs pratiqués et le contexte humain (jardins d'enfants, classes maternelles etc...) ainsi que nous l'avons constaté dans l'établissement où fut fait ce travail.

2 -vis à vis de la société :

Le prix de revient de la journée de cure par enfant varie de 40 à 50 nouveaux francs, soit un prix mensuel de 1200 NF environ ; ainsi la signature apposée parfois hâtivement au bas d'une fiche de demande de placement vaut et coûte un million à un million et demi d'anciens francs !

3 -vis à vis de la vaccination enfin

car un placement correspond à un échec du B.C.G., erreur regrettable car il s'agit au contraire d'un sujet protégé et ces "accidents" complaisamment relatés entretiennent le climat de défiance autour de la vaccination.

b) Les causes de ces erreurs de diagnostic sont variables :

1 -Parfois le B.C.G. n'est pas connu du médecin qui voit l'enfant :

- soit que les parents ignorent la vaccination, confondent B.C.G. et cuti etc...,
- soit que l'enfant ait été vacciné en dehors du milieu familial (en nourrice, en pouponnière, à l'hôpital).
- soit enfin que la vaccination soit volontairement cachée par des parents qui veulent placer leur enfant.

Dans une consultation parisienne où des enfants sont adressés pour "virage de cuti", 10 fois sur 100 environ, il s'agit de tests positifs après B.C.G. dont l'existence n'est assez souvent retrouvée qu'à un deuxième ou troisième examen qui la recherche systématiquement, fouillant les antécédents, au besoin par une enquête médico-sociale auprès de l'assistante sociale ou du dispensaire responsables.

2 -Plus souvent par contre, l'existence d'un B.C.G. antérieur est connue mais l'allergie tuberculinique post-vaccinale n'a pas été vérifiée ou, quand cela a

été fait, il n'en reste aucune trace ni même aucun souvenir du résultat, ce qui revient au même : dans l'ensemble de notre étude nous n'avons rencontré que 50 % environ de vaccinations contrôlées au cours des quatre premiers mois et beaucoup moins le furent ultérieurement.

Nous voulons insister sur cette carence, fait très important en pratique ; les tests tuberculiniques sont parfois refusés par les parents, alertés par on ne sait trop quelle presse de bas étage ; ils sont même parfois, ce qui est plus grave, jugés non nécessaires par certains médecins.

C'est ainsi que l'idée de ce travail nous est venue des difficultés que nous avons personnellement éprouvées récemment : remplaçant un médecin de province, nous voyons en juillet trois enfants amenés pour fatigue ; timbre et cuti sons positifs mais nous avons la notion d'un B.C.G. en janvier au cours d'une campagne de vaccination scolaire ; aucun contrôle ne fut pratiqué ; le médecin responsable aurait fait savoir qu'il ne fallait plus maintenant "faire de cuti" (ces tests furent d'ailleurs difficilement acceptés par les parents venus demander simplement la prescription d'un "fortifiant").

Signalons que dans de nombreuses écoles, les enfants vaccinés par le B.C.G. sont "dispensés de cuti".

Nous insistons sur ce problème de médecine scolaire pour deux raisons : elle offre justement en pratique cette possibilité de contrôle sur une grande échelle de l'allergie post-vaccinale et d'autre part, elle risque, en raison même des tests systématiques pratiqués, s'ils sont mal interprétés, d'orienter vers une erreur de diagnostic.

3- Cette nécessité de contrôles périodiques de l'allergie entraîne deux corollaires :

- la nécessité d'une fiche de vaccination sur laquelle tous ces renseignements soient notés, codifiés et qui puisse être consultée et valablement interprétée par tout médecin amené ultérieurement à voir l'enfant ;

- la nécessité d'une meilleure information des médecins sur l'ensemble de ces problèmes et notamment sur la réalité et les caractères de l'allergie post-vaccinale.

- Ces obligations peuvent paraître assez fastidieuses par le caractère un peu paperassier qu'elles comportent et qui peut rebuter certains médecins : cela nous paraît cependant, le seul moyen d'éviter que ne soient à l'avenir considérés comme tuberculeux des enfants précisément protégés contre la tuberculose.

==========

QUATRIEME PARTIE

EFFICACITE et ROLE du B.C.G. dans la LUTTE ANTITUBERCULEUSE

Dans les deuxième et troisième parties, nous avons examiné les insuffisances de la vaccination par le B.C.G. et les conséquences fâcheuses qu'elle peut avoir en cas d'erreurs d'interprétation. Voyons maintenant le rôle qu'elle joue en fait, dans la protection contre la tuberculose.

I - PROTECTION CONFEREE AUX SUJETS VACCINES par le B.C.G.

Les expériences de Nègre et Brethey (61 - 62) que nous avons rappelées, nous ont montré son efficacité sur l'animal.

En clinique humaine, l'efficacité du B.C.G. n'est plus maintenant à démontrer et a été prouvée par de très nombreux travaux qu'ont rappelés R. Mande (53-59) et A. Lotte (50) notamment ; nous n'en citerons que quelques uns à titre d'exemple :

Wallgren (79) a observé, parmi les nourrissons du dispensaire de Gothenburg (Suède) une baisse importante de la mortalité après B.C.G. :

- la mortalité tuberculeuse annuelle était, entre 1912 et 1927, de 3 à 4,3 pour 1.000

- en 1927, fut commencée la vaccination B.C.G. par voie intra-dermique.

la mortalité est tombée de 1928 à 1932, à 1,4 p. 1.000
de 1932 à 1941, à 0,5 p. 1.000

L'expérience de Montreuil (31) est devenue classique : M. Fourestier vaccina d'octobre 1948 à fin 1950, près de 4.000 enfants en milieu scolaire ; il observa, à la consultation du dispensaire, une baisse très importante du pourcentage de primo-infection tuberculeuse par rapport au nombre de sujets examinés qui s'établit ainsi :

- 1946 : 6,7 %
- 1947 : 7,5 %
- 1948 : 9,7 %
- 1949 : 3,72 %
- 1950 : 1,48 %

Griesbach (38) observe, en Allemagne, une très nette diminution de la morbidité tuberculeuse chez les vaccinés, plus importante encore en ce qui concerne les tuberculoses aigües, méningées ou miliaires :

- sur 591.871 vaccinés, il y eut 181 tuberculoses de toutes formes dont 1 tuberculose aigüe,
- alors que sur 2.389.573 non vaccinés, il y eut 8.020 tuberculoses de toutes formes dont 362 tuberculoses aigües.

Fischer (30) dans une circonscription de la région viennoise, observa des sujets âgés de 13 à 18 ans :

- sur 5.952 vaccinés (et contrôlés +), 18 ont contracté une tuberculose,
- mais sur 11.804 non vaccinés, il y eut 434 tuberculoses (dont 10 méningites).

Plusieurs enquêtes ont fait état d'une comparaison entre la mortalité et la morbidité tuberculeuses chez les vaccinés et les non vaccinés constituant un groupe "témoin" ; la répartition en est valable sur un plan statistique car elle est le fait du hasard ou en remplit les conditions.

Ainsi l'étude de Aronson (3) et Palmer, portant sur les Indiens des "réserves" aux U.S.A., sujets âgés de 1 à 20 ans, suivis pendant 15 ans (1936-1951)

Mortalité par tuberculose	témoins 1.457	vaccinés 1.551	Pour 100 années d'observation témoins	vaccinés
pendant les 6 premières années....	28	4	3,4	0,44
pendant 15 ans...	65	12	3,32	0,56
Mortalité due à d'autres causes non tuberculeuses	63	59		

L'observation de Tage V. Hyge (41) est très démonstrative :

- Dans l'école d'Aurehoj au Danemark, en 1943, parmi les élèves d'un pensionnat, jeunes filles âgées de 12 à 18 ans, se déclara une épidémie de primo-infections ; toutes furent exposées à la même contagion massive par un professeur de physique tuberculeuse bacillaire mais certaines étaient vaccinées par le B.C.G., d'autres étaient allergiques spontanément et d'autres enfin avaient gardé des tests tuberculiniques négatifs. Les cas de tuberculose se répartissent ainsi (étude portant sur 12 ans d'observation) ;

  - parmi les 94 sujets non allergiques, il y eut 70 virages des tests dont 41 primo-infections patentes (avec signes radiologiques). Dans 11 cas, une tuberculose évolutive se développa dans les 5 ans, (dont 2 furent mortels) plus 3 cas ultérieurement.

  - parmi les 106 sujets vaccinés, il n'y eut que 2 cas de tuberculose un an après et aucun cas dans les 11 années ultérieures.

  - parmi les 105 sujets allergiques spontanément, il y eut 4 cas de tuberculose dans les 5 ans, plus 5 ultérieurement.

Citons les résultats rapportés par Ch. Gernez-Rieux (36) (de Lille) à la conférence d'Istamboul : sur 16.550 enfants vaccinés et 4.388 témoins non vaccinés il observa, avec un recul minimum de 6 ans, les proportions suivantes de manifestations tuberculeuses :

- vaccinés : 0,51 pour 1.000 années d'observation
- témoins non allergiques : 5,67 " " " "

(chiffres communiqués par l'I.N.H.)

Rappelons la statistique déjà citée du British Medical Research Council (10) ; celle de Hertzberg (40) chez les adolescents suivis pendant 10 ans, la proportion de tuberculose tertiaire fut de 1 chez les vaccinés à 27 chez les témoins ; la proportion de primo-infection patente fut de 1 à 137.

De nombreux autres auteurs ont rapporté des faits semblables : Courcoux et Duret (15) en France, Ferguson au Canada (28), Sula (74) en Tchécoslovaquie, de Assis (4) au Brésil, E. Sergent (73), Ch. Sarrouy et P. Babeau (72) en Afrique du Nord, Hans Christian Olsen (64) à Bornholm (Danemark), Abruzzi et Hummel (1) (U.S.A.), Tenret (75) au Ruanda-Urundi ; H. Enell (27) en Suède.

Ainsi la preuve de l'Efficacité du B.C.G. est faite :

Elle s'exerce surtout au stade de la "primo-infection" qu'elle prévient et dont elle a pratiquement supprimé les risques gravissimes de tuberculoses aigües ; mais l'action de la vaccination se prolonge au-delà et a un rôle certain, bien que moindre, dans la prévention de la tuberculose tertiaire ainsi que l'ont montré les enquêtes de ARONSON, GERNEZ-RIEUX, HYGE, HERTZBERG et du British Medical Research Council portant sur une période d'observation de 10 à 20 ans.

II - ETAT DE LA MORBIDITE TUBERCULEUSE EN FRANCE

Certes la tuberculose dans notre pays, comme dans tous les pays non sous-développés est en net déclin ; cette régression est très visible notamment sur le taux de mortalité qui, de 215 pour 100.000 habitants en 1910 est tombé à 27,5 en 1957 et 23 en 1959. Ce taux est encore élevé par rapport aux pays voisins (11 en Grande Bretagne, 7 aux Etats-Unis, 5 en Hollande et au Danemark) ; il atteint 7 pour 100.000 au cours de la première année (essentiellement par méningite.)

Par contre les courbes de morbidité et d'index tuberculinique semblent stationnaires depuis ces dernières années et seraient même légèrement croissantes. Ceci tient sans doute au fait que les traitements modernes, notamment antibiotiques, permettent de "sauver" un nombre chaque jour plus grand de malades mais ils sont souvent ambulatoires, un malade contagieux n'étant plus, à tort, isolé, et ainsi ces traitements, mal et insuffisamment suivis, favorisent les possibilités de contage et de rechutes.

C'est ainsi que la proportion de manifestations tuberculeuses dépistées chez les écoliers de 6 à 14 ans est encore de 3 à 6 pour 1.000 (pour 0,6 pour 1.000 à Oslo) ; le taux de tuberculoses de toutes formes, avant 15 ans, atteint 123 pour 100.000 enfants (12,6 au Canada ; 35,5 en Angleterre).

L'index tuberculinique reste voisin de 6 % chez des enfants de moins de six ans et, chez les écoliers parisiens de 14 ans, varie de 35 à 50 % suivant les quartiers.

La tuberculose représente encore, pour la France entière, plus du tiers des maladies inscrites à la longue maladie.

(Ces renseignements proviennent essentiellement du travail de la section de la tuberculose de l'Institut National d'Hygiène (51) et d'un article de R. Mande et M. Jeune (58).

III - CONCLUSIONS

On constate ainsi qu'en France, la morbidité tuberculeuse est encore élevée ; cela souligne l'importance des mesures prophylactiques, au premier rang desquelles se situe la vaccination par le B.C.G.

Mais "la grande faute serait de méconnaître les limites de l'efficacité du B.C.G. et de négliger les mesures classiques de la prophylaxie anti-tuberculeuse pour les remplacer par la vaccination qui les complète très utilement mais ne saurait leur être substituée" (J. Le Melletier) (48).

De grands espoirs ont été mis dans la chimioprophylaxie par l'I.N.H. dès le contage connu mais elle semble n'apporter qu'une protection passagère et nuit à la constitution de l'immunité. Une méthode est à l'étude, théoriquement très satisfaisante, pour protéger un sujet, notamment un nouveau-né, que l'on sait contaminé : c'est l'association d'un traitement à l'I.N.H. et d'une vaccination par un B.C.G. - I.N.H. résistant ; mais il est trop tôt pour prendre position.

En résumé, on peut conclure, avec le Professeur MANDE (59), "que le B.C.G. appliqué dans de bonnes conditions, permet l'acquisition d'une bonne immunité contre l'infection tuberculeuse virulente dans une proportion élevée de cas qui avoisine 80 % lorsqu'on utilise un bon vaccin et que cette protection peut durer sept ans et parfois bien davantage."

-:-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

1°- Nous rapportons les observations de 74 enfants âgés de moins de six ans, hospitalisés dans un établissement de cure sanatoriale au cours des quinze dernières années, pour tuberculose survenue malgré une vaccination antérieure par le B.C.G. (2 malades supplémentaires y furent volontairement adressés pour adénite à B.C.G.)

2°- Une étude précise de ces cas nous a montré qu'il s'est agi :

- 45 fois d'une tuberculose authentique,
- 21 fois d'une erreur de diagnostic,
- 8 fois de cas dont le diagnostic est resté incertain.

3°- Parmi les 45 cas de tuberculose :

a) 14 sont indubitablement le fait d'un contage "juxta-vaccinal" sans présager du fait qu'il ait eu lieu avant la vaccination, (pratiquée alors en période anté-allergique d'une infection virulente) ou dans les 6 à 8 semaines qui l'ont suivie, avant que l'allergie post-vaccinale n'ait eu le temps de s'installer ;

b) 7 fois, la vaccination n'a jamais entraîné le développement de l'allergie ;

c) 17 fois, l'allergie post-vaccinale ne fut pas contrôlée.

d) Il reste donc au total 7 cas d'enfants correctement vaccinés et contrôlés pour lesquels on peut parler sans doute possible d'un échec de la vaccination. Toutefois aucune forme grave n'y fut notée ; aucun des 6 cas graves, méningés notamment, que nous avons observés, n'est à mettre au passif du B.C.G.

4°- L'étude des erreurs de diagnostic est particulièrement intéressante :

a) Dans 8 cas sur 21, le seul motif de l'hospitalisation, dont la durée moyenne fut de 8 mois,

a été représenté par la découverte d'une allergie tuberculinique post-vaccinale mise sur le compte d'une contamination virulente.

b) Dans les 13 autres cas, l'erreur provient de l'association à la réaction tuberculinique positive de B.C.G. d'une anomalie radiologique du thorax qui a été dix fois une opacité thymique. Elle a entraîné une durée d'hospitalisation variant de 3 mois à 3 ans.

5°- Ces constatations amènent :

a) à reconnaître l'existence, déjà signalée dans de nombreux travaux, de cas de tuberculose authentique chez des sujets correctement vaccinés. (insuffisances du B.C.G., rares mais réelles).

b) à attirer fortement l'attention sur les inconvénients parfois très sérieux, que représente la méconnaissance de la réalité de l'allergie post-vaccinale et de ses caractères.

c) à insister sur <u>la nécessité du contrôle périodique de l'allergie après B.C.G.</u> par des tests tuberculiniques interprètables et objectivement mesurables (Patch et intra-dermo-réaction de Mantoux de préférence). Ce contrôle doit avoir lieu au troisième mois et ensuite chaque année. Il représente le seul moyen que nous ayions de pouvoir :

- revacciner les sujets dont l'allergie a disparu,
- dépister une éventuelle surinfection latente,
- et surtout surveiller cette vaccination afin de juger de son efficacité et d'éviter une fausse interprétation ultérieure.

d) à souligner le très grand intérêt :

- d'une <u>fiche de vaccination</u>, si possible d'un modèle standard à l'échelon national, comportant ces divers renseignements de façon précise ;

- de l'<u>isolement d'un sujet</u> deux mois avant et deux mois après la vaccination <u>en cas de contage connu</u>, si l'on veut éviter au maximum les accidents de la vaccination en période anté-allergique, graves beau-

coup plus sur un plan psychologique que médical.

C'est grâce au respect scrupuleux de ces règles que seront prouvés les caractères majeurs de la vaccination par le B.C.G. ; son innocuité, malgré certains incidents réels et son efficacité, malgré certaines insuffisance prévisibles.

Une meilleure information des médecins sur l'ensemble de ces points est souhaitable si l'on veut éviter de voir se multiplier dans les années qui viennent ces hospitalisations fâcheuses dont la seule raison d'être est, en fait, une vaccination antérieure par le B.C.G.

Vu : le Doyen

L. BINET

Vu : le Président de Thèse

M. LAMY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 ABRUZZI W.A. et R.J. HUMMEL : Tuberculosis : incidence among american medical students, prevention and controle and use of B.C.G. - New Engl. J. Méd.1953, t. 248, p. 717.

2 ALEXANDRE M. : Cas de primo-infection tuberculeuse après vaccination par le BCG - Thèse Paris 1952 - Presse Méd. 13/12/1952, t. 60, n° 79, p. 1686.

3 ARONSON J.D. et C. FERGUSON : Appraisal of protective value of B.C.G. vaccine - J.A.M.A. Juin 1952, t.149, n° 4, p. 334

4 de ASSIS (Arlindo) : Memorias de campaña contra la tuberculosa Rio de Janeiro 1953 1, n° 1 - (problèmes de la vaccination B.C.G. au Brésil) - Pr. Méd.1956, t. 64, 19, p. 441.

5 BEUST M. et Y. ROUCH : Premiers bilans de la reprise d'une troisième campagne de vaccination de masse par le B.C.G. dans le Grand Alger et le département d'Alger Journal de pneumo-phtisio d'Af. du N. 1962 (sous presse).

6 BIRKE : Roentgenological pulmonary changes in B.C.G. vaccinated children - Acta Tub. Scand. 1946, 20, p. 107-122.

7 BLACKMAN A. et E.I. WALLGREN : On tuberculosis of the bones and joints of B.C.G. vaccinated children-Acta Paediat. Mai 1954, 43, p. 252-258.

8 BOMPART E. : Index tuberculinique relevé en Algérie au cours de la première campagne de vaccination de masse par le B.C.G. (nov.1949 à mai 1952) - Impr. officielle, Alger 1955.

9 BOMPART E., M. BEUST, Y. ROUCH et J.C. SERVAT : Index tuberculinique relevé dans le Grand Alger et l'arrondissement d'Alger au cours de la troisième campagne de vaccination de masse par le B.C.G. (Nov.1959 - sept.1961) Imprimerie officielle - Alger 1962.

10 BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL : B.C.G. in the prevention of tuberculosis in adolescents - Brit. Med. Journal 12/9/1959, t. 11, p. 379-396.

11 BRUN J., G. DESPIERRES et J.VIALLIER : La vaccination au B.C.G. assure-t-elle la prophylaxie des tuberculoses pulmonaires tertiaires ? - J. Méd. Lyon, 1957, p.507-520.

12 CALMETTE : L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux - Etude expérimentale - vaccination préventive - Masson et Cie, Paris, 1936

13 CASSAR H. : Les manifestations pulmonaires et ganglionnaires médiastinales pathologiques chez les sujets vaccinés par le B.C.G. - Thèse Paris 1951.

14 COHEN R. : La tuberculose pulmonaire chez les sujets vaccinés par le B.C.G. - Rev. Tuberc. 1955, t. 19 , n° 7, p. 814

15 COURCOUX et DURET : Vaccination de l'adolescent et de l'adulte. Congrès B.C.G. Paris 1948 p. 71.

16 COURCOUX M. , MOREL, PELTIER, Mlle DELGOVE : Réflexions sur 30.000 cas de tuberculoses survenus chez des infirmières vaccinées préalablement au B.C.G. - Rev. Tuberc. 1954, t. 18, n° 7-8, p.701.

17 COUVE PH. et J. RIDREMONT : Tuberculose initiale chez les enfants du premier et du second âge vaccinés par le B.C.G. Communic. à la Soc. Fr. de la Tuberc. 6/12/1951.

18 COUVE PH. et J. CL. DIEU : Les opacités thymiques au cours de la tuberculose initiale des jeunes enfants ; intérêt diagnistic des incidences obliques - Rev. Tuberc. 1957, t. 21, n° 12, p. 1360 - 1374.

19 DAHLSTRÖM Gunnar : Tuberculosis in B.C.G. vaccinated and non vaccinated young adults - Th. Stockholm 1953.

20 DAHLSTRÖM G. et H. DIFS : The efficacy of B.C.G. vaccination Acta Tub. Scand. 1951, suppl. 27.

21 DEBRÉ R. et H. BONNET : Allergie et immunité dans la tuberculose - Paris Méd. 7/1/1933, 1-4.

22 DEBRÉ R. et H.E. BRISSAUD : Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire de l'enfant - Paris 1953, Masson et Cie Ed.

23 DEBRÉ R., M. LAMY, C. KOUPERNIK, L. COSTIL et Y.COUTEL : Les tuberculoses primaires par injection chez le jeune enfant Ann. Med. 1951, t.52, 5, p.433-495.

24 DELGOVE P. (Mlle) : 36 cas de tuberculose pulmonaire chez des infirmières ou agents paramédicaux vaccinés par le B.C.G. - Thèse Paris 1955.

25 DESPIERRES G. et H. PHELIP : Quels sont les accidents ou incidents dus au B.C.G. ? Les résultats d'une récente enquête. Lyon Médical 1956, t. 195, p.261-270.

26 DIEU J.CL. et G. MENUT : Remarques sur l'aspect radiologique du thymus du nourrisson et de l'enfant - Pédiat. Lyon 1960, t. 15, n° 7, p. 771.

27 ENELL H. : Vaccination par le BCG, allergie tuberculinique et tuberculose à l'école. Etude poursuivie de 1945 à 1951 dans les écoles primaires de Stockholm ; influence des facteurs sociaux - Acta Paediat. 1955, t. 44, suppl. n° 101,128.

28 FERGUSON R.G. : B.C.G. vaccination in Hospitals and sanatoria of Saskatchewan - Amer. Rev. of Tuberc. oct. nov. 1946, 54, p. 325.

29 FILLASTRE C. : Technique de la vaccination par le B.C.G. - Vie Méd. fév. 1960, t. 41, p. 125-132.

30 FISCHER et PUNTIGAM : Rev. Tub. 1957, t. 21, n°4-5, p.564.

31 FOURESTIER M. , G. BAISSETTE, L. BERGERON, Mlle de SAINT-GERMAIN : Expérience de Montreuil. Considérable régression de la morbidité par primo-infection dans une ville française après deux ans de vaccination par le B.C.G. - Bull. Acad. Méd. 1950, 35, p.683.

32 FOURESTIER M. , G. BAISSETTE, L. BERGERON, Mlle de SAINT-GERMAIN : A propos de deux cas de tuberculose humaine tertiaire de réinfection sur 7.000 vaccination par le B.C.G. Rev. Tuberc. 1951, t.15, p.382-392.

33 T. FUJIMORI, KOISKI et T. YAMAGUCHI : Tuberculose chez des vaccinés au B.C.G. sec - 2.337 sujets suivis. 31 cas - Rep. Méd. Res. Problems 1955, 3-3, p. 72-84.

34 GERBEAUX J. - Etude critique de 40 observations de primo-infection chez des enfants antérieurement vaccinés par du BCG - 1962 (sous presse).

35 GERNEZ-RIEUX CH., M. GERVOIS, C. VOISIN et R.LEBEURRE : La tuberculose chez les anciens vaccinés par le B.CG. Rev. Tuberc. 1955, t. 19, n° 5, p. 537.

36 GERNEZ-RIEUX CH., M. GERVOIS et R. LEBEURRE : Protection antituberculeuse conférée à longue échéance par le B.CG. en scarifications cutanées. L'allergie tuberculinique des anciens vaccinés - Ann.inst.Pasteur Lille, 1957, t. 9, p. 57-67.

37 GIRAUD P., A. ORSINI et Ed. LOUCHET : Survenue d'une méningite tuberculeuse deux mois après une vaccination par le B.C.G. - Arch. Fr. Pediat. 1955, t.12, n° 6, p.606-610.

38 GRIESBACH R.: La vaccination par B.C.G. - Allemagne 1954 (traduction française : Flammarion Ed.)

39 HEIMBECK : B.C.G. vaccination of nurses. Tubercle, April 1948, t. 29, 4, p.84-88.

40 HERTZBERG G. : The achievements of B.C.G. vaccination, Oslo 1948.

41 HYGE TAAGE V. : Epidemic of tuberculosis in stateschool, with an observation period of 12 years - Acta Tub. Scand. 1956, fasc. 2, t. 32, p.89-107.
(Tuberculosis épidemy in a stateschool, Atc. tub. Scand. 1947, t. 21, p. 1-56.
The efficacy of B.C.G. vaccination - Act. tub.Scand. 1949, t. 23, p. 153-155).

42 IMERSLUND O. : some cases of tuberculous diseases in vaccinated persons - Acta Tuberc. Scand. 1943, t. 17, p. 282.

43 KLARNET, P. BAULT et R. CHEVALIER : à propos de trois cas de tuberculose pleuro-pulmonaire précoce observée chez des sujets adultes vaccinés par le B.C.G. - Rev. Tuberc. 1956, t. 20, n° 5, p. 580.

44 LAMY M. : (thymus) - Bull. Soc. Pédiat. 16/3/1936, t. 34, p. 145.

45 LAMY M., M.L. JAMMET et AUSSANAIRE M.: Tuberculose cutanée initiale consécutive à une injection de pénicilline, 2 cas - Arch. Fr. Pédiat. 1949, 6, 2, p.177.

46 LAVIEC Gérard : Les affection tuberculeuses observées chez 30.000 sujets vaccinés par le B.C.G. - Thèse Paris 1958.

47 LE MELLETIER J. : La tuberculose pulmonaire après surinfection virulente chez les sujets effectivement vaccinés par le B.C.G. Rev. Tuberc. 1951, t. 15, p. 1175-1187.

48 LE MELLETIER J. et H. CASSAR : Les manifestations pulmonaires et ganglio-médiastinales pathologiques chez les sujets vaccinés par le BCG - Sem. Hôp. Paris 30/1/1951, p. 344-350.

49 LE MELLETIER J., J. VESLOT et J. MAGD : Images radiologiques de condensation pulmonaire et d'adénopathie médiastinale asymptomatique chez 2 enfants vaccinés à la naissance par le BCG. Rev. Tuberc. 1950, t. 14, n° 3-4, p.350-356

50 LOTTE A. : Conférence non publiée sur les résultats de la vaccination par B.CG. ; octobre 1960. Centre antituberculeux international de perfectionnement et de démonstration d'Istamboul.

51 LOTTE A. et A. ROUILLON : Evolution de la tuberculose en France au cours des dix dernières années (travail de la section de la Tuberculose de l'Inst. Nat. d'Hygiène) - Bull INH 1961, t. 16, n° 1, p.1 - 50.

52 MANDE R. et A. HUET : Vaccination par le B.C.G. Recherches de la Station-Pilote B.C.G. du Centre International de l'Enfance, C.I.E. Travaux et Documents III - Paris 1952.

53 MANDE R. : Manuel pratique de vaccination par le B.C.G. C.I.E. Travaux et Documents VI, Masson et Cie Paris 1954.

54 MANDE R. : Les manifestations tuberculeuses observées chez les sujets vaccinés par le B.CG. - Entret.Bichat 1954 , Méd. p. 457-462.

55 MANDE R.: Remarques sur les méningites tuberculeuses observées chez les sujets vaccinés par le B.C.G. (à propos de l'observation de P. Giraud et A. Orsini)Arch. Fr. Pédiat. 1955, T. 12, n° 6, p.611-619.

56 MANDE R. :Etude critique des campagnes de vaccination de masse par le B.CG. - les journ. afri. pédiat.Dakar 1960.

57 MANDE R. , C.FILLASTRE et A.HERRAULT : A propos de l'allergie tuberculinique produite par le B.CG. et des caractères qui la différencient de l'allergie due au bacille tuberculeux virulent - Sem. Hôp. Paris, Ann.Pédiat. 1958, t. 29, n° 6-7 .

58 MANDE R. et M. JEUNE : Adaptation aux découvertes actuelles de la lutte contre la tuberculose infantile. Situation actuelle de la tuberculose de l'enfant - Pédiat.1960, t.15, n° 8, p. 925-945

59 MANDE R. : Parts respectives de la chimio-prophylaxie et de la vaccination B.C.G. dans la lutte contre la tuberculose dans les pays où la morbidité tuberculeuse est encore élevée - XIIIè Congrès de la Tuberculose, 1961 p. 225-30, Masson et Cie.

60 MANDE R., Mme Colette FILLASTRE et Mlle Annick ROUILLON Etude sur les cas de maladie tuberculeuse survenu parmi les 41.263 sujets vaccinés par la Station Pilote B.CG. du Centre International de l'Enfance au cours de la période 1948-1960-1962 - Bull. O.M.S. (sous presse).

61 NEGRE L. et J. BRETEY : Infra-allergie décelée par les corps bacillaires complets et résistance antituberculeuse conférée par le B.CG. - Bull. Acad. Méd. 1956, t.140, p. 224.

62 NEGRE L. et J. BRETEY : Id. - Ann. Inst. Pasteur 1958 t. 95, p. 253-261.

63 NITTI : Processus tuberculeux chez les vaccinés - Arch. di Phtisiol. 1951, 1, p.57

64 OLSEN H.C. : Tuberculosis in Bornholm after B.C.G. vaccination Acta Tub. Scand. 1953, t. 28, p.30

65 ORSINI A., P. BOURRET et R. VUICHARD : Méningite tuberculeuse chez un enfant de 4 ans ayant subi à la naissance la vaccination B.C.G. par scarifications - Pédiat. 1951, t.6, n°2, p.320.

66 PADAMSEE-GOUNELLE Solange : Aspects cliniques des tuberculoses apparues chez 25 étudiants vaccinés par le B.C.G. à Paris - Thèse Paris 1959.

67 PALMER C.E., L.SHAW et G.COMSTOCK : Community trial of BCG vaccination - Amer. Rev. Tub. and Pulm.dis., New-York 1958, t. 77, n°6, p. 877-907.

68 ROHMER P. et A. VALLETTE : Méningite tuberculeuse à bacilles bovins et à point de départ intestinal chez un nourrisson vacciné per os au B.C.G. - Soc. Méd. Hôp. Paris, 27/3/1936, p.548-561.

69 ROSENBERG J. (Sao-Paolo) : La vaccination par B.C.G. chez les sujets allergiques - Rev.tuberc.1950,t.14, 5-6, p.490.

70 ROSENTHAL S.R., E.I. LESLIE et E. LOEWINSOHN : B.C.G. vaccination in all age groups - J.A.M.A.1948,136, 73.

71 ROYER J., A. GLOAGUEN et A. PETERS : Erythèmes noueux trois ans après une vaccination par le B.C.G. - Rev. Tuberc. 1954, t. 18, n° 9, p. 927.

72 SARRAOUY CH. et P. BABEAU : Efficacité de la prophylaxie par le B.C.G. - Etude réalisée après la campagne de masse dans un groupe scolaire de Bougie - Algérie - Méd. 1957, t. 61, p.813-817.

73 SERGENT Ed. et Et. SERGENT : Prémunition antituberculeuse par le B.C.G., campagne contrôlée poursuivie à Alger, 1960, t. 38, p. 131-137.

74 SULA L. : The part played par B.C.G. vaccination in reducing morbidity and mortality rates from tuberculosis in Czéchoslovakia - Amer. Rev. Tuberc. and pulm. dis., fév. 1958 t. 77, n° 2, p. 64.

75 TENRET J. : Etude de l'action du B.CG. sur l'endémie tuberculeuse dans un pays comme le Ruanda-Urundi, étant donné que cette vaccination s'est faite d'une manière massive, jouant sur des groupes entiers de population. Ann. Soc. Belge Méd. trop.1959, t.39, p.613-618.

76 TIP MAM : Contribution à l'étude de l'évolution de l'allergie consécutive à la vaccination par le B.C.G. Thèse Paris 1959.

77 USTVEDT H.J. : Tuberculose chez les sujets vaccinés par le B.C.G. - Bull. O.M.S. 1950, 2, p.501-548.

78 VAN DEINSE : La méthode brésilienne de vaccination B.C.G. - Sem. Hôp. Paris, 30/12/1953, n° 80, p.4248.

79 WALLGREN A. : Om ympning mot tuberkulos sasom ett led tuberkulosbekämpandet - Nord méd.1945, t.27,p.1715.

80 WALLGREN A. : Notes sur quelques observations de maladies pseudo-tuberculeuses du poumon chez les enfants vaccinés par le B.C.G. - Le poumon 1949, t.5, n°2,p.85-90

81 ZAPASIUK et KOBIERSKA (Varsovie) : La morbidité tuberculeuse chez les enfants vaccinés par le B.CG. - Rev. Tuberc. 1955, t.19, p.369-383.

oooooooooooooo

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères, si j'y manque !

- TABLE DES MATIERES -

- Introduction P. 1

- Première partie p. 3
  - Historique p. 3
  - Notions de base sur la surveillance du B.C.G. : l'allergie post-vaccinale p. 7

    I - Allergie et immunité P. 7
    II - Ces propriétés ne sont pas toujours superposables P. 8
    III - Tests tuberculiniques p.10
    IV - Caractères de l'allergie post-vaccinale (taux, intensité, date d'apparition, évolution et durée.) p.11

- Deuxième partie. Observations personnelles. I Les tuberculoses authentiques. 45 cas. p.18

  I - Etude analytique p.20
  II - Répartition des différents cas p.28
  III - Etude d'ensemble (conditions de la vaccination ; manifestations tuberculeuses observées ; vaccinations en période anté-allergique ; les échecs du B.C.G.) p.29
  IV - Travaux publiés sur les manifestations tuberculeuses après B.C.G. P.34
  V - Conclusions. p.40

- Troisième partie. Observations personnelles. II Les erreurs de diagnostic. 21 cas. p.44

  I - Etude analytique et répartition p.44
  II - 8 cas supplémentaires de diagnostic incertain p.46
  III - Etude d'ensemble (conditions de la vaccination ; traitement suivi ; diagnostic différentiel de la primo-infection chez les vaccinés et étude critique de chaque élément de diagnostic) p.47
  IV - Travaux consacrés aux erreurs de diagnostic p.53
  V - Problèmes posés par ces erreurs (conséquences ; causes) p.55

- Quatrième partie. Efficacité et rôle du B.C.G. dans la lutte anti-tuberculeuse. p.59

  I - Protection conférée aux sujets vaccinés par le B.C.G. p.59
  II - Etat de la morbidité tuberculeuse en France p.62
  III - Conclusions p.63

- Conclusions

- Bibliographie.